Dott. ANDREA MANAI
AIUTO NELLA REGIA CLINICA MEDICA DI SASSARI

I

IL FAVISMO

309

Prefazione del Prof. GIUSEPPE SABATINI
Direttore dell' Istituto di Patologia e Clinica Medica
della R. Università di Sassari

SASSARI
Stamperia della Libreria Italiana e Straniera
1929

Affettuosi e devoti omaggi
di un allievo

R. [illegible]

IL FAVISMO

Dott. ANDREA MANAI
AIUTO NELLA REGIA CLINICA MEDICA DI SASSARI

IL FAVISMO

Prefazione del Prof. GIUSEPPE SABATINI
Direttore dell' Istituto di Patologia e Clinica Medica
della R. Università di Sassari

SASSARI
Stamperia della Libreria Italiana e Straniera
1929

A MIA MADRE

DEDICO CON DEVOZIONE

INDICE

Pag.

PREFAZIONE

Questo volume, che il dott. Andrea Manai — accogliendo il mio consiglio — pubblica oggi, è il primo libro che, per quanto io sappia, compare sul Favismo *nella letteratura medica di tutti i paesi.*

Siffatto titolo di « priorità » è giusto che benevolmente predisponga i lettori verso l'autore, il quale, inizialmente, si è sobbarcato alla fatica paziente di raccogliere gli sparsi studi sul favismo, riunendoli in un tutto organico, e cominciando così col dare agli studiosi il modo di conoscere, presto e bene, questa malattia nel suo complesso, e fornendo poi ai futuri ricercatori un comodo punto di partenza per gli ulteriori, ed auguriamoci più fortunati, studi sull'argomento.

Ma non è questo il solo merito del libro.

Il favismo è un raggruppamento sintomatologico e clinico, e forse potremmo anche dire è una malattia, *ancora poco conosciuta dalla generalità dei cultori della medicina.*

La ragione di ciò sta nel fatto che tale forma morbosa sembra finora limitata a determinati paesi, ed in Italia si ritiene malattia particolarmente frequente in Sardegna.

Confesso che io, prima di avere la fortuna di dirigere la Clinica Medica di Sassari, possedevo sul favismo idee assai generiche, che mi sembravano però sufficienti data l'importanza del posto abitualmente assegnato in patologia a questa forma morbosa. Ma quando ho visto numerosi gli infermi di questa, certo non comune, malattia, quando nell'inoltrata primavera più di un letto della Clinica è stato occupato con infermi dal colorito pallido-itterico, dalle urine nere, dall'acuta, improv-

visa deglòbulizzazione sanguigna, — discese raggiungenti in poche ore il milione di eritrociti — quando ho sentito, colle mie orecchie, raccontare alcune delle storie cliniche, che in questo volume abbondano, e ho viste le famiglie di «affabbaddi», allora mi son convinto che esiste una malattia, di cui non avevo che insufficiente nozione, ed alla quale bisogna dare ora notevole importanza.

Il dott. Manai si è dedicato con passione allo studio di siffatta malattia e per ciò egli ha potuto portare, in questo suo libro, non la riproduzione di osservazioni altrui, ma il contributo della sua diligente esperienza, l'espressione delle cose da lui viste e delle ricerche fatte in ammalati pazientemente riuniti: poichè se i casi studiati sono particolarmente numerosi, ciò si deve al fatto che fra i colleghi sardi, Manai si è quasi popolarizzato per il suo interessamento per il favismo.

Ho desiderato che non la sola parte clinica fosse studiata in questo libro. I problemi della etiologia e della patogenesi sono troppo affascinanti per non essere sempre più indagati. Il Manai, dunque, ha cercato anch'egli rerum cognoscere causas, *ed ha trasportato l'indagine dalla corsia al laboratorio, dall'uomo all'animale da esperimento. Le sue conclusioni etiologiche, le sue ipotesi patogenetiche, potranno essere discusse, forse corrette, fors'anche cambiate; di esse però rimane il fondamento delle ricerche eseguite con scrupolo e con prudenza, ed esposte con obbiettiva serenità.*

In complesso io credo che il favismo — per il quale le difficoltà cominciano per il nome stesso che porta, il quale ne compromette la genesi — abbia il diritto di essere meglio conosciuto, e con maggior prevenzione ricercato, perchè forse esso non si lascia circoscrivere dal mare di Sardegna, nè si limita ai pochi altri centri, ove venne finora segnalato, nè sono ancora chiare — nomenclatura etiologica a parte — le sue parentele con certi itteri e con certe emoglobinurie, che si riscontrano ogni tanto e un po' dappertutto, e che presentano anch'essi dubbiosa origine ed incerta spiegazione.

Sassari, maggio 1929.

Prof. GIUSEPPE SABATINI

Direttore dell' Istituto di Patologia e Clinica Medica di Sassari

Il favismo, come malattia appartiene precipuamente alla patologia sarda.

Ho ritenuto opportuno riprendere lo studio di questa entità morbosa che ha sapore veramente regionale, non già per riesumare o discutere concetti e teorie, ma perchè, sembrandomi che oggi l'argomento possa essere osservato con una visuale più ampia, ho creduto portare un contributo di esperienza e pratica personali. Non c'è dubbio che il favismo va messo in un più giusto posto nel campo della patologia medica e della clinica.

Ciò non sarà raggiunto che raccogliendo serenamente ed obbiettivamente, senza abbondare in ipotesi o teorie: ed io spero che questo mio lavoro valga almeno a richiamare l'attenzione degli studiosi onde l'argomento possa essere investito in tutta la sua entità.

Questo studio, perciò, se è inevitabilmente personale nella concezione, si sforzerà di rimanere nel campo dei fatti più concreti ed obbiettivi possibili: ed ove interpretazioni od ipotesi dovranno essere affacciate, per la spiegazione dei fenomeni, esse cercheranno di inquadrarsi, col minimo sforzo, nelle acquisizioni più accertate della patologia.

CAPITOLO PRIMO

Nome, concetto e definizione della malattia

La parola *favismo,* che vorrebbe significare « malattia prodotta dalle fave », proviene dall'essersi constatato, fin dai tempi remoti, nei colpiti dalla forma morbosa in questione, rapporti immediati fra ingestione di fave o inalazione dei profluvi dei fiori delle medesime e manifestazione dei sintomi di malattia.

L'espressione *favismo* riporta all'idea di un'intossicazione, al pari delle denominazioni di saturnismo, alcoolismo, tabagismo e simili; e vorrebbe quindi indicare che un ignoto veleno derivante dalle fave esplica l'azione essenziale nel determinismo della malattia, trascurando naturalmente tutti gli altri fattori, e meno che mai tenendo conto del perchè ammalino solo determinati individui.

Però, in realtà, il favismo è un fenomeno morboso assai più complesso e va ben oltre il puro fatto tossico, intervenendo nel determinismo della malattia oltre che *fattori forse di ordine chimico derivanti dall'agente morboso, anche fattori di ordine biologico e fattori di ordine ambientale.*

D'altronde la parola *favismo* non è stata usata nè ovunque nè da tutti gli autori. Mentre in Sicilia MULÈ BERTOLÒ chiamò la malattia col nome di *Zàfara,* parola araba che vorrebbe dire *giallo,* forse per indicare il colorito itterico che presentano molti ammalati, in Sardegna, ove la malattia ha così particolarmente sviluppo, non la si indica, col linguaggio sardo logudorese, mediante un termine speciale; a Sassari chi è colpito dalla malattia è chiamato *affabaddu* (che si potrebbe tradurre col neologismo di *infavato*), ed in provincia di Cagliari l'infermo si indica col nome di *striau.*

Nè, d'altra parte, nella scarsa letteratura medica su questa entità morbosa, esiste una vera e propria *definizione* del fenomeno, quantunque, se consideriamo il quadro sintentico che i vari autori hanno fatto della forma morbosa, si possa dedurre che non esiste una differenza sostanziale di concezione.

Mulè Bertolò nel 1873 descrisse: « *una malattia determinata dall'azione della fava nostrale allo stato fresco che si presenta con una tinta subitterica in tutto l'ambito cutaneo, con cefalea, sussurri alle orecchie, vomiturazioni di materie biliose, orine gialle e sanguinolente, prostrazione massima di forze e dovuta ad una pretta alterazione nervosa che avviene in individui dotati di particolare idiosincrasia per le particelle odorifere del fiore delle fave o per le fave ingerite allo stato fresco* ».

Montano (1894) definì il favismo come « *una malattia acuta determinata, in individui con particolare predisposizione, dalla azione nociva della fava comune e caratterizzata da ingiallimento della pelle, da grandi fenomeni depressivi del sistema nerveo muscolare, da disturbi degli organi addominali, ittero, emoglobinuria, tumore di milza e da aumento, sebbene non sempre, di temperatura* ».

I successivi autori si attennero su per giù alla definizione di Montano.

Zoia (1914), il quale ha portato allo studio del favismo l'autorevole contributo personale e della sua scuola (Gasbarrini) ed ha fatto dal lato clinico lo studio ancor oggi più completo della manifestazione precipua della malattia (l'emoglobinuria) definì il favismo come « *una forma ancora insufficientemente conosciuta di anemia acuta febbrile con itterizia ed emoglobinuria* » che l'esperienza popolare suole riferire ad ingestione di fave fresche crude e talora cotte, ed eccezionalmente secche ovvero ad inalazione di fiori di fave.

Definizione chiara questa e che contiene tutti gli elementi essenziali della forma ittero emoglobinurica: fra tutte, come dice Civalleri, ha il pregio di essere obbiettiva e di non compromettere la sempre discussa questione etiologica e patogenetica.

È evidente, però, come tali definizioni, pur rispecchiando in sintesi quello che è stato frutto di attenta ed anche minuziosa osservazione, restringano il concetto di favismo ad un quadro clinico le cui note peculiari sono l'anemia, l'itterizia e l'emoglobinuria.

Orbene, il favismo non può essere compreso in questa sola manifestazione.

Esistono forme che non presentano nè emoglobinuria nè segni esteriori bene evidenti di ittero e che nondimeno devono includersi nella tipica entità morbosa; forme e varietà che non possono sfuggire a chi si dedichi con attenzione allo studio di questa malattia ed osservi numerosi casi. Vi sono forme che chiameremo *minori*, le quali hanno la loro importanza, anzi son quelle che, più dell'emoglobinuria, ci conducono a considerare il favismo nella sua vera essenza patogenetica.

Se si tiene conto di tutte le nozioni odierne e la definizione deve includere e comprendere non solo i fondamenti dell'accesso emoglobinurico, ma tutte le varie estrinsecazioni della malattia dalle più miti, alle più gravi, dalle più comuni, alle meno note, le forme da inalazione e le forme da ingestione le quali tutte insieme formano il favismo, allora si vede come già a tali requisiti clinici non risponda alcuna delle precedenti definizioni. Se poi si vuole ammettere il favismo come una manifestazione morbosa che, essendo determinata dalle fave o dai fiori, si presenta solo in alcuni individui sensibilizzati alla leguminosa, potrei formulare la seguente definizione:

« *Il favismo è una malattia prodotta da sostanze provenienti dalle fave, le quali agendo su un terreno organico predisposto e sensibilizzato, danno luogo ad una sindrome caratterizzata fondamentalmente da speciali modificazioni cito-umorali, e, in maniera assai spesso accessionale, da manifestazioni reattive i cui effetti si esplicano prevalentemente sulla massa sanguigna, ma interessano anche l'intero organismo, e per un periodo più o meno lungo* ».

Questa definizione, mentre comprende tutte le forme cliniche, è basata sulle seguenti caratteristiche:

1) sulla natura quasi indubbiamente allergica della sindrome morbosa;

2) sullo stato di ipersensibilità individuale;

3) sui fattori di predisposizione o costituzionali;

4) sul fatto che l'individuo reagisce sempre a quelle determinate sostanze e che tra la condizione organica che determina lo stato allergico e la natura delle sostanze provocanti (fave o fiori) esistono in ogni singolo caso stretti rapporti nel senso di una monospecificità;

5) sui tipi reazionali della malattia (tipi a localizzazione semplice o generalizzata);

6) sulle variazioni sanguigne (dalla crisi emoclasica alla eosinofilia);

7) sulla brevità di intervallo tra l'introduzione della sostanza provocante e la comparsa dei primi sintomi, il che dimostra come nell'organismo dell'individuo che ammala di favismo sono già presenti le condizioni per una pronta reazione;

8) sulla reversibilità delle reazioni.

Che questa debba essere oggi la definizione del favismo è quanto cercherò di dimostrare nelle pagine che seguiranno.

Essa non ha la pretesa di essere immutabile, ma mi sembra comprendere tutte quelle conoscenze che acquistate in questi anni dedicati allo studio del favismo sperimentale e umano, ho potuto stabilire come appartenenti alla malattia di cui mi occupo.

CAPITOLO SECONDO

Storia delle acquisizioni riguardanti il favismo

Dalle indagini storiche, raccolte da DE LUCA e GASBARRINI, si apprende come la malattia non dovesse essere sconosciuta fin dai tempi più antichi, alle popolazioni del bacino mediterraneo.

Narra ERODOTO che gli abitanti dell'antico Egitto, temevano le fave, specialmente in alcune regioni ove ne era financo vietata la coltivazione.

Nell'impedire ai suoi discepoli l'alimentazione con le fave, PITAGORA dovè essere indotto da ragioni prettamente profilattiche contro una qualche malattia, che presumibilmente aveva, in quei tempi, in Grecia, una notevole estensione e gravità, e che verosimilmente doveva corrispondere al moderno favismo.

D'altronde anche in Italia il volgo ritenne le fave capaci di produrre la malattia e tale credenza, tramandata fin dai tempi antichi, è giunta fino ai giorni nostri frammista a superstiziose esagerazioni, specie in Sardegna e nel meridione d'Italia, ove appunto più specialmente si verificarono e si verificano i casi di favismo.

Ma se la conoscenza del favismo è da ritenersi molto antica, pur tuttavia i primi a segnalare la malattia, così come oggi la conosciamo, furono MESSINA (1851), LA GREGA (1856) e DI PIETRA (1858).

MULÈ BERTOLÒ (1873) nel riportare alcuni casi di favismo afferma « *come certi individui dotati di una particolare idiosincrasia verso le fave nostrali allo stato fresco, cadano in sincope, pericolino gravemente e anche perdano la vita qualora attraversino un campo di questo legume in fiore o ne mangino i frutti in minima quantità* ».

Anche RIZZI MATERA e MORICI illustrarono casi di favismo.

Ma le descrizioni dei primi osservatori, per la scarsa e troppo superficiale analisi delle alterazioni urinarie, difficilmente permettono una sicura individualizzazione della sindrome morbosa in quanto che lasciano sussistere il dubbio se veramente siasi trattato di emoglobinuria, quale oggi si intende, o non piuttosto di ematuria.

Spetta al MONTANO (1894) il merito di avere ben delineato il quadro clinico della forma ittero-emoglobinurica. Secondo tale autore il quadro morboso sarebbe caratterizzato da disturbi gastro-intestinali cui sempre si aggiungono gravi fenomeni nervosi, febbre, ittero, emoglobinuria e tumore di milza.

Il lavoro di MONTANO richiamando l'attenzione dei medici, dette speciale impulso allo studio della malattia.

PUCCI (1896), CIPRIANI (1898), GRANDE (1898), ZANGRI (1898), PIGA (1899), GIROTTI (1899), DE CAMILLIS (1901), VERCELLI (1902), STEVANI (1904) descrissero una particolare forma di febbre itteroemoglobinurica consecutiva ad ingestione di fave fresche, crude o cotte.

Ma tutti questi autori, come dice GASBARRINI, si limitarono, all'osservazione dei fatti che scaturivano dal quadro clinico e solo eccezionalmente fu talora tentato qualche contributo di riproduzione sperimentale, condotto con troppo scarso rigore di metodo per poter essere raccolto al sicuro di ogni influenza suggestiva.

Nel campo sperimentale le prime ricerche che meritino di esser poste in rilievo sono quelle del BERNABEI di Siena (1898); ma chi veramente tentò di riprodurre con l'esperimento il quadro clinico del favismo fu il FERMI (1905).

Egli studiò la patogenesi della forma morbosa in un lavoro, che è il più completo fra quelli fino allora comparsi, essendo fondato su casi clinici e su ricerche sperimentali eseguite sia sull'uomo sia sugli animali; ma, con tutto ciò il FERMI non potè dare alla sua ipotesi patogenetica una sicura sanzione sperimentale.

Nel 1907 il FRONGIA, sulla traccia del lavoro di FERMI, avendo esaminato la malattia in vari bambini di differenti età e costituzione (?), cercò di indagare il meccanismo dell'emoglobinuria.

Il lavoro di ANDREA CONTI (1910) che contiene la prima illustrazione schematica delle varie forme cliniche dell'emoglobinuria da favismo e successivamente quelli di ZOIA e GASBARRINI (1914-1915) sono veramente importanti.

Le numerose ed esatte osservazioni della scuola di Zoia (Zoia, Gasbarrini), con lo studio clinico della sindrome ittero-emoglobinurica, servirono a fissare la ricca sintomatologia del quadro morboso, restando incompleta ancora la indagine etiologica e patogenetica, che potesse permettere di chiarire appieno il concetto di favismo.

Gasbarrini studiò il potere emolitico degli estratti di fave o di fiori di fave sui globuli rossi dell'ammalato e del sano, ed il potere emolitico delle orine e del siero di sangue o dell'estratto di globuli rossi di ammalati per favismo di fronte ai globuli rossi dello stesso ammalato o di soggetti sani.

Nel 1915 lo stesso autore in una pregevole rivista sintetica raccoglie tutto ciò che sino a quel periodo potevasi conoscere sull'argomento.

De Luca (1914) al Congresso di patologia esotica comunicò un tipico caso di sindrome ittero-emoglobinurica osservato in Calabria.

Filia (1916) fece uno studio particolare nei bambini.

Civalleri (1916), nella monografia *Le emoglobinurie*, sulla traccia del lavoro di Gasbarrini, diede un'accurata descrizione dell'emoglobinuria da favismo.

Ma i moderni orientamenti scientifici sulla colloidoclasia e sulla anafilassi, che portarono ad una rifioritura di lavori per spiegare la patogenesi delle emoglobinurie in genere ed in particolare dell'emoglobinuria parossistica a frigore, dovevano condurre ad approfondire anche lo studio del favismo, la cui patogenesi era logico che venisse coinvolta nelle nuove correnti.

Fu così che Pesci (1921) nel suo libro su le *Forme anafilattiche* considerò il favismo come un esempio tipico di anafilassi.

Lusena (1922), indotto da altri esempi simili considerò il favismo come anafilassi da fave alterate da parassiti.

Rondoni (1923) fra le forme di anafilassi alimentare ricordò con le dovute riserve e a mò di semplice richiamo il favismo.

Frugoni (1923) sostenne l'ipotesi di Lusena.

Lotti e Manai (1925) riprendendo *ex-novo* l'argomento, con una serie numerosa di ricerche, dapprima mediante le fave secche e poi con gli estratti di fiori e di semi di fave fresche dimostrarono sperimentalmente la genesi anafilattica del favismo.

Manai (1926) con ricerche successive riuscì a riprodurre per via gastrica la sindrome ittero-emoglobinurica negli animali.

Macciotta G. (1926) studiò la forma ittero-emoglobinurica del favismo nei bambini rivolgendo particolare attenzione al ricambio minerale e proteico ed alle modificazioni ematologiche. Egli prospettò, in base a sue ricerche sperimentali, che la milza potesse avere influenza nel predisporre le condizioni necessarie all'insorgenza del fenomeno emoglobinurico. Nella interpretazione della patogenesi del favismo larga parte attribuì al fattore costituzionale.

Anche Bifulco (1927) ha cercato di chiarire sperimentalmente l'eziologia del favismo.

Preti (1927-28), in base alle ricerche sperimentali di Manai, sostenne la genesi anafilattica del favismo.

Lotti pensò, successivamente, in un lavoro in collaborazione con Puxeddu, che sulla genesi del favismo potesse influire la rottura dell'equilibrio acido-basico del sangue.

Da questi brevi cenni storici si vede come il problema del favismo sia molto antico, ma ancora molto lontano dalla soluzione.

CAPITOLO TERZO

Sintomatologia e quadri clinici del favismo

Il favismo costituisce una entità clinica bene definita ed individualizzata, la quale pur non presentando un grande polimorfismo, varia tuttavia nelle sue estrinsecazioni sintomatologiche, onde non si può dire che esista un quadro clinico fisso, sia pel raggrupparsi dei sintomi, sia anche per il modo di evolvere della malattia.

Le prime differenze cominciano, come si vedrà meglio appresso, nel modo di stabilirsi dello stato di malattia.

Esistono individui che ammalano di favismo solo dopo inalazione, altri, e sono i più, per ingestione di fave fresche, altri ancora che presentano sensibilità per tutte e due le forme, altri infine, per quanto in via eccezionalisima, che manifestano una sensibilità universale, cioè all'inalazione del profumo dei fiori, all'ingestione delle fave fresche crude o cotte, e delle fave secche, crude o cotte. È facile comprendere come, tenuto conto della grande importanza e dell'interesse che offre la via di ingresso, il quadro morboso possa cambiare volta per volta. Ma tanto il *favismo da inalazione* come *quello da ingestione* nella loro manifestazione più comune e più grave (l'emoglobinuria) presentano un quadro morboso, che è caratteristico ed identico; ciò che porta, a priori, a ritenere che la genesi del sintomo sia la stessa e l'intima sua ragione risieda, a parer mio, nella costituzione del soggetto. Inoltre tutte le forme presentando identità eziologica e patogenetica, si differenziano, in generale, nelle manifestazioni cliniche esteriori, mentre in tutte si ritrovano le stesse modificazioni cito-umorali.

In tutti gli individui, la malattia ha inizio con emolisi più o meno accentuata.

Questi brevi cenni servono a giustificare ed a far comprendere la seguente classificazione, delle forme di favismo, classificazione che premetto a base della successiva esposizione clinica.

Dividerò dunque il favismo in:

Forme da ingestione (le più frequenti) e *forme da inalazione.*

- Favismo da ingestione
  - Forma emolitico-itterica (forma fondamentale)
    - ittero emoglobinurica (la più comune)
      - a tipo ambulatorio
      - mite
      - grave
      - gravissima
        - comatosa
        - emorragica
        - fulminante
        - anurica
    - ittero emoglobinurica con manifestazioni a tipo di orticaria
    - itterica pura
  - Forma gastro-enterica

- Favismo da inalazione
  - Forma emolitico-itterica (fondamentale)
    - ittero emoglobinurica (la più comune)
      - a tipo ambulatorio
      - mite
      - grave
      - gravissima
        - comatosa
        - emorragica
        - fulminante
        - anurica
    - ittero emoglobinurica con manifesazioni a tipo di orticaria
    - itterica pura
  - Forma gastro-enterica
  - Forma a tipo cefalalgico
  - Forma abortiva

Da tale classificazione risulta evidente come solo alcune forme siano proprie del favismo da inalazione, le altre sono comuni a tutte e due le vie di ingresso dell'agente morboso e simili del tutto clinicamente.

Per facilità di descrizione e di comprensione darò da prima la sintomatologia della forma fondamentale nella sua manifestazione più comune, cioè l'ittero emoglobinurica e poi le forme speciali sia appartenenti ad entrambi i tipi di favismo (ingestione ed inalazione) sia appartenenti ad un solo tipo.

A) FORMA EMOLITICO-ITTERICA

Essa è costituita come risulta dallo specchietto precedente da tre tipi dei quali il più comune è l'ittero-emoglobinurica.

Forma ittero-emoglobinurica

Essa è caratterizzata da anemia alla quale si accompagnano due altri fenomeni che sono in rapporto colla rapidità e la estensione dell'emolisi: la eliminazione per via renale dell'emoglobina libera e del suo derivato meta-emoglobina (emoglobinuria) e la comparsa del colorito itterico sulla cute quale epifenomeno della eritrolisi.

È la forma più frequente, ed è quella che ha finora dominato la nosografia del favismo.

Il quadro clinico essendo uniforme ben si presta ad una descrizione schematica che poi si ripete nelle linee fondamentali in quasi tutti i casi, perciò in fondo si ha un tipo definito che varia solo per la presenza, per la intensità del sintomo dominante, l'emoglobinuria, e quindi per la sua gravità.

Questo tipo clinico, come ho detto in precedenza, è comune tanto alla forma da inalazione come a quella da ingestione di fave fresche e secche e si dimostra in rapporto con l'ingestione delle fave o l'inalazione del profumo dei fiori. Non vi è costanza di relazione fra quantità di tale leguminosa e comparsa della emoglobinuria tanto che si può osservare come una piccola dose di sostanza ingerita (l'inalata non è dosabile) produca un attacco grave ed altre volte una gran quantità non determini nessuna o solo lievi manifestazioni.

Insorgenza della malattia. — La durata dell'insorgenza dei sintomi varia da pochi minuti ad alcune ore nelle forme inalatorie per estendersi ad un massimo di 24-30 ore (forme da ingestione); ma questo tempo massimo è calcolato in base alla comparsa dell'emoglobinuria.

Sintomi generali e quadro d'insieme. — I sintomi si presentano come quelli di una malattia più o meno grave, a seconda del caso, che colpisce tutto l'organismo, ma che interessa in modo particolare il sangue, la milza e il fegato.

La sintomatologia nella forma morbosa di cui mi sto occupando è dominata nella totalità dei casi dalla sindrome itterica cui si associa più o meno costantemente l'emoglobinuria.

L'infermo viene colto improvvisamente da malessere generale, irrequietezza, brivido con rapida ascesa della temperatura. In breve spazio di tempo un individuo in pieno stato di salute assume l'aspetto di una persona gravemente malata. La temperatura aumenta lentamente o rapidamente, il paziente ha ripetuti sbadigli, vertigini, senso di deliquio, astenia profonda, cefalea intensa, nausea cui segue ben presto vomito, pallore notevole. Preceduta dai sintomi sopra enumerati, si manifesta nei colpiti, l'emissione di orine oscure, di tinta variabile, da caso a caso, dal rosso oscuro al bruno nero; in breve spazio di tempo l'ammalato diviene itterico.

Iniziatasi l'emoglobinuria per lo più regrediscono i fenomeni generali descritti, la febbre diminuisce, l'infermo apparentemente tranquillo, si presenta molto stanco, abbattuto, spesso si addormenta. Cessata l'emoglobinuria il paziente riacquista rapidamente un senso di benessere.

Da questo quadro d'insieme risulta evidente che l'attacco emolitico-itterico da favismo è caratterizzato da: *inizio improvviso* o quasi, *breve durata, rapida regressione*. Non rimangono reliquiati all'infuori della disposizione al ripetersi dell'accesso per una prossima o lontana azione delle fave.

Ma l'emoglobinuria non è sintomo costante ed allora il quadro morboso è rappresentato da un modico, tumore di milza e di fegato, da leggero ittero, urobilinuria. Questo quadro appartiene alla forma chiamata più propriamente *itterica*.

Esaminando i visceri durante e subito dopo i parossismi si può trovare: cuore debolmente ingrandito in toto con rumori anemici; ingrandimento di fegato; tumore splenico variabile a seconda dell'intensità dell'emoglobinuria.

Di questo quadro sintetico analizziamo i seguenti sintomi:

1° *Febbre*. — Essa si presenta a curva incostante e irregolare. Nelle forme lievi in generale insorge in maniera subdola, lenta, si mantiene bassa per tutto il decorso della malattia, tanto che l'infermo non risentendone alcun effetto continua ad attendere in uno stato di malessere alle consuete faccende professionali.

Ordinariamente invece la febbre aumenta sino a toccare i 38,5-39,5. In qualche caso raggiunge fin dal primo giorno una tale altezza, presentando quasi gli stessi caratteri di un accesso malarico, brivido, più o meno intenso, unico o ripetuto, calore, sudore profuso.

Nel periodo di stato può la curva termica farsi continuo remittente, con accessi sudorali ed il momento di massima elevazione non corrispondere sempre al periodo vespertino; altre volte invece la febbre può assumere il tipo intermittente irregolare, più facilmente negli affabati che furono o sono malarici, infine essa può cominciare continuo remittente e poi divenire intermittente.

La defervescenza si verifica di solito per lisi; facendosi il grado della temperatura sempre più basso e le intermittenze o le remissioni sempre più lunghe e distinte.

In alcuni casi mortali di favismo la febbre può prima del decesso raggiungere alti gradi ovvero abbassarsi bruscamente fino a temperatura di collasso. La durata della febbre in generale corrisponde a quella del periodo emoglobinurico.

Il brivido ed il sudore possono anche mancare.

Concludendo si può affermare che nell'emoglobinuria da favismo non esiste uno speciale tipo febbrile.

2° *Cute*. — Il solo esame clinico permette di rendersi conto che questi soggetti non sono unicamente itterici ma più che tali sono degli anemici (anemici itterici). Più dell'ittero colpisce il pallore intenso dei tegumenti e delle mucose dando al soggetto una colorazione giallo-paglierina che richiama alla mente il colorito verdastro di certe anemie perniciose con ittero e talvolta la tinta giallo pallida dei cancerosi.

Secondo gli autori l'ittero varierebbe nella sua intensità da una colorazione giallo pallida a una colorazione giallo intensa (Zangri).

Nei casi di mia osservazione si è riscontrato che l'anemia spiccava su uno sfondo leggermente giallo con sfumatura ver-

dastra. Non ho mai riscontrato un ittero intenso; esso fu rilevato meno appariscente nelle forme gravi.

La colorazione gialla è generalizzata a tutto il corpo e si osserva sulla pelle e sulle mucose. Tale colorazione presenta un carattere importante più o meno accentuato secondo i casi, e cioè la variabilità e la scomparsa rapida. Essa nel decorso della malattia varia spesso da un giorno all'altro tanto che si son visti scomparire itteri nello spazio di cinque o sei giorni. Tali variazioni sono in rapporto con le oscillazioni e con il miglioramento dell'anemia e quindi della emolisi. La diminuzione e la successiva scomparsa della tinta itterica, cessata l'emolisi, coincide col rapido ricostituirsi del sangue.

Non è infrequente trovare degli individui i quali hanno dei periodi saltuari di ittero quasi per tutta la durata della stagione delle fave o più precisamente essi presentano scomparsa e ricomparsa della colorazione itterica. In tali individui il carattere della variabilità è più appariscente. Queste singolarità di variazione non sfuggono molte volte all'ammalato stesso e sono in rapporto con le oscillazioni subite dall'anemia coincidendo queste poussées con dei periodi di deglobulizzazione in rapporto a piccoli attacchi determinati da contatti successivi con le fave in genere e più particolarmente con i fiori della leguminosa.

Altro carattere molto importante è l'assenza, in queste forme di ittero, di qualunque segno della così detta *intossicazione per sali biliari;* mai ho potuto osservare nè prurito, nè bradicardia.

3° *Sangue ed apparato emopoietico.* — Di particolare interesse è lo studio del sangue nei riguardi delle modificazioni del plasma e del siero; per quel che riguarda il contenuto proteico e le sostanze minerali e, sopratutto, in rapporto alle variazioni morfologiche.

Modificazioni del siero e del plasma. Colore. — Non è stato mai possibile trovare emoglobinemia; ciò però non esclude che esista, chè non si saprebbe spiegare l'assenza di essa. Mancano osservazioni che si riferiscono all'inizio dell'attacco emoglobinurico; certo è che la fase di emoglobinemia deve essere di brevissima durata.

Normalmente il colore del siero è giallo verdastro per la notevole quantità di bilirubina. La reazione di Van Den Bergh e nella gran maggioranza dei casi *indiretta ritardata.*

Potere emolitico del siero. — Il siero di sangue di individui affetti da emoglobinuria, non ha azione emolitica dimostrabile in vitro, mescolando il siero con i globuli rossi degli stessi affabati o di individui sani (autolisine-eterolisine). In un solo caso GASBARRINI ebbe lieve reazione emolitica di fronte ai globuli rossi di individuo sano ed in un altro caso il siero presentava un notevole potere eterolitico per le emazie di montone.

Per GASBARRINI il reperto di FRONGIA secondo il quale l'estratto acquoso di emolisine (secondo il metodo De Blasi, di globuli rossi degli affabati isotonizzato con cloruro di sodio sarebbe emolitico su alcune emazie di favisti o di altri individui, non fu sempre confermato.

A GASBARRINI è stata costantemente negativa la prova di Donath e Landsteiner anche con l'aggiunta di complemento umano o di cavia. Egli però è riuscito a mettere in evidenza nel siero di sangue di alcuni ammalati una antiemolisina che agiva da anticomplemento.

Servendoci della tecnica di GHIRON per la ricerca dell'emolisina nella malaria, abbiamo eseguito degli studi negli ammalati di favismo ma i risultati finora avuti, tanto l'anno scorso come quest'anno, sono stati negativi.

Il *quoziente proteico* fu riscontrato invertito (MACCIOTTA).

Il *potere coagulante* del sangue non subisce in media modificazioni vere e proprie.

Il *tempo di emorragia* non è modificato.

La *retrattilità* del coagulo è normale.

La *colesterina* è stata riscontrata costantemente diminuita.

Lo *zucchero ematico* si è dimostrato qualche volta aumentato, il che si potrebbe spiegare con una insufficienza acuta del fegato il quale può presentare anche una alterata funzione proteopessica, spesso però normale.

Il *calcio* è stato riscontrato qualche volta diminuito, ma altre volte normale. La diminuzione potrebbe contribuire a spiegare alcune delle manifestazioni di eccitamento neuro muscolare all'inizio della forma emoglobinurica.

Il *magnesio* è stato riscontrato diminuito.

Maggiori modificazioni si sono avute a carico del *sodio* e del *potassio* durante l'attacco emoglobinurico e ad emoglobinuria scomparsa. In piena crisi emoglobinurica abbiamo avuto valori in potassio a volte tripli del normale, valori di sodio

metà della norma. Scomparsa l'emoglobinuria i valori ritornano alla norma. Esiste un vero e proprio equilibrio potassio sodio.

L'*acido urico* nel sangue fu riscontrato diminuito durante l'emoglobinuria, normale subito dopo.

Queste ricerche insieme ad altre eseguite in collaborazione con PINELLI fanno parte di un gruppo che è in via di elaborazione e del quale solo una parte è stata finora possibile eseguire.

Quadro ematico morfologico. — Solo l'esame ematologico permette di affermare in tutti i casi l'esistenza di una anemia sempre associata all'ittero e di precisarne i caratteri particolari.

I precedenti autori che si sono occupati delle modificazioni ematologiche nella forma emoglobinurica da favismo, mentre sono d'accordo nel ritenere come caratteri precipui di essa una più o meno spiccata diminuzione dei globuli rossi cui si accompagna una leucocitosi che qualche volta può mancare, sono discordi sulle variazioni della formula leucocitaria.

La discordanza a parer mio è più apparente che reale e sta sopratutto nell'avere essi colto un solo momento evolutivo delle modificazioni della serie bianca le quali potranno essere ben conosciute e vagliate solo con ripetuti esami eseguiti durante il decorso del quadro morboso.

È necessario quindi studiare analiticamente le alterazioni quantitative e qualitative degli elementi morfologici del sangue e dopo riunite in un quadro di insieme vedere se esse possano essere considerate come esponente delle manifestazioni semeiologiche più caratteristiche del favismo e se offrano dei dati diagnostici e patogenetici interessanti.

Tutti gli elementi figurati del sangue offrono variazioni numeriche e di qualità nell'emoglobinuria da favismo; lo stesso si può dire dell'emoglobina.

1) *Globuli rossi.* — L'emolisi porta a delle modificazioni quantitative e qualitative.

Variazioni quantitative. — L'ipoglobulia è costante e d'intensità variabile, intensissima in alcuni casi da raggiungere limiti che sono solamente compatibili con la vita. I globuli rossi da cifre normali o quasi, rapidissimamente raggiungono il milione ed anche meno (in una mia ammalata le emazie scesero a 720.000).

Riduzioni di tre milioni o più di emazie entro le 2 ore sono comunissime.

La diminuzione numerica è in rapporto alla intensità e durata della emoglobinuria. Probabilmente più della durata ha influenza l'intensità dell'emolisi. Le cifre inoltre variano a seconda che si tratti di una emoglobinuria lieve o di una emoglobinuria grave.

D'ordinario nelle forme gravi il quantitativo degli eritrociti si aggira tra uno o due milioni.

Ma se rapida è la distruzione, altrettanto rapida, in generale, è la ricostituzione dei globuli rossi. Forse in nessuna malattia come nel favismo si verificano le vere crisi ematiche. È frequente constatare, specie nei bambini, in quindici giorni e qualche volta anche meno il ritorno alla norma degli eritrociti.

Certo è che questa evenienza non si verifica sempre ed ha notevole importanza il fattore individuale, lo stato di nutrizione precedente e i precedenti morbosi. In individui che già sono stati malarici la ricostruzione del sangue è più lenta, altre volte è lenta indipendentemente da altri fattori morbosi.

Variazioni qualitative. — Nei periodi acuti della deglobulizzazione le anomalie ematiche raggiungono il loro massimo; i segni della reazione midollare sono dei più netti. Questo fatto dimostra che il sangue di questi ammalati ha raggiunto un periodo di completa instabilità sia pure temporanea e che il midollo osseo, come si può facilmente constatare dai ripetuti esami, reagendo violentemente fa tutti gli sforzi per sostituire i globuli rossi distrutti. La reazione midollare infatti è in generale assai intensa per compensare il processo emolitico, ed il ritorno alla norma dei caratteri morfologici del sangue è rapido. Questo è un altro carattere saliente della emoglobinuria da favismo (rapida comparsa, rapida restitutio ad integrum).

L'esame del sangue mette in rilievo la presenza in gran numero di emazie a reazione granulo filamentosa in circolo rilevabili con la colorazione vitale. La proporzione di questi elementi giovani è elevatissima ed oscilla fra il 30 e il 60 % circa. L'esame del sangue a secco, colorato col metodo May Grunwald-Giemsa, dimostra una marcata policromatofilia specie azzurrofila l'una e l'altra esponenti della giovinezza del globulo rosso, note morfologiche queste che insieme con gli eritrociti a granulazioni basofile, agli eritroblasti ortocromatici

e basofili sarebbero espressioni della incompleta maturazione degli elementi cellulari passati in circolo.

Il numero dei basofili e l'immissione in circolo degli elementi nucleari della serie rossa in generale non è mai eccessivo. Anche nelle reazioni midollari accentuate la percentuale più elevata di eritroblasti orto cromatici è stata del 12 % fra tutti gli elementi nucleari, e 2 % di basofili.

In un solo caso ho potuto osservare un emocitoblasto in circolo. Questo è spiegabile se si pensa alla genesi dell'anemia.

Per quel che riguarda la serie rossa si può fin da questo momento dire che il quadro ematico dell'emoglobinuria da favismo è comune a quello dell'ittero emolitico (pur non essendovi alcuna proporzione tra oligocitemia ed oligocromemia), riscontrandosi anisocitosi, numerosi eritrociti granulosi, spiccata policromatofilia, scarsi eritroblasti basofili.

2) *Globuli bianchi.* — Anche gli elementi ematici della serie bianca subiscono delle modificazioni sia nel numero totale che nelle percentuali dei singoli tipi morfologici; queste forse più delle altre hanno una vera importanza nel favismo.

Distinguerò quindi, come per i globuli rossi, due gruppi di variazioni.

Variazioni quantitative. — Il numero complessivo dei leucociti è sempre aumentato nelle forme con emoglobinuria manifesta; l'aumento manca nei casi di attacchi incompleti.

In realtà la leucocitosi che varia da caso a caso ed è più spiccata nei bambini, è in rapporto con la rapida distruzione eritrocitaria. Più marcata è la eritrolisi, più elevata è la leucocitosi che ho visto oscillare tra i 10 e i 40 mila globuli bianchi.

Se è scarsa la distruzione globulare molto modesto è l'aumento dei leucociti.

È intuitivo come in questi ultimi casi il ritorno alla norma avvenga a brevissima distanza dal costituirsi della sindrome morbosa il che potrà spiegare qualche caso di assenza di leucocitosi.

La leucocitosi non è di lunga durata (sei-sette giorni) e scompare col cessare dell'emoglobinuria, col modificarsi dello stato generale dell'ammalato e non appena le condizioni del midollo tendono a portarsi alla norma.

Variazioni qualitative. — Queste si riferiscono quasi esclu-

sivamente alla formula leucocitaria ma nelle forme di emoglobinuria intensa è dato riscontrare elementi sicuramente mieloidi come i promielociti, i mielociti ecc. con le caratteristiche di una reazione transitoria che potrebbe far pensare ad un tipo leucemoide per quanto non si abbiano percentuali molto elevate degli elementi immaturi.

Studi ematologici frequenti di questi ammalati mi hanno portato a constatare il passaggio della formula leucocitaria attraverso tre stadi:

a) neutrofilia accentuata (comprese le forme immature) linfopenia, eosinofili assenti o ridotti;

b) neutropenia, linfocitosi qualche volta con monocitosi, eosinofilia il più delle volte accentuata;

c) ritorno alla norma dei neutrofili e dei linfociti, qualche volta monocitosi, eosinofilia.

La neutrofilia del primo stadio che va oltre l'80 % si contrae più o meno fortemente dando luogo ad una linfocitosi che nel secondo stadio spesso è notevole insieme con l'eosinofilia. Infine tanto i neutrofili che i linfociti ritornano alla norma mentre permane l'eosinofilia.

3) *Piastrine.* — Esse furono riscontrate in aumento nelle forme con emoglobinuria conclamata; in un bambino nel secondo giorno dell'accesso emoglobinurico ne furono contate 928.000. Questo stato di piastrinosi, anche esso esponente della pronta reazione midollare, dura qualche giorno dopo di che ritorna alla norma.

Ho detto piastrinosi e non piastrinemia poichè mai fu dato riscontrare nel sangue circolante megacariociti in funzione piastrinocinetica.

4) *Emometria.* — Il tasso emoglobinico assoluto è, si può dire, uniforme ed anche esso si riduce fortemente tanto che qualche volta non è dosabile.

Il valore emoglobinico globulare è costantemente e notevolmente diminuito.

5) *Resistenza globulare.* — La resistenza globulare determinata da Gasbarrini in alcuni ammalati è stata trovata leggermente aumentata tanto col sangue intero come con le emazie deplasmizzate. La stessa ricerca eseguita da Macciotta all'inizio dell'emoglobinuria ha dimostrato una resistenza globulare leggermente diminuita.

A me è risultata diminuita all'inizio dell'emoglobinuria, aumentata dopo il primo giorno. Tale diversità di reperto ritengo debba spiegarsi con una differenza nella percentuale degli elementi eritrocitari giovani in circolo, ancora scarsi all'inizio, più abbondanti successivamente.

Milza. — La milza è costantemente ingrandita; questo ingrandimento che ha carattere di transitorietà è in rapporto con l'entità del quadro morboso sempre improvviso ed acuto. Esso si manifesta precocemente nel corso del processo emoglobinurico ed è apprezzabile per poco che l'attacco abbia raggiunto una certa entità.

La milza ingrossata segue col suo volume le variazioni evolutive dell'ittero e dell'anemia, infatti mentre si ipertrofizza e diventa dolorosa con la crisi di deglobulizzazione ed allorquando si manifesta l'ittero, così la si vede diminuire e poi scomparire col miglioramento e con la guarigione dell'affezione.

La milza suole sporgere, all'infuori di ogni lesione di origine malarica, due ed anche tre dita trasverse dall'arcata costale, si presenta piuttosto dolente, molliccia e ritorna al volume di prima col migliorare dello stato dell'infermo.

4° *Apparato renale. Reperto orinario.* — Siccome nell'emoglobinuria il rene assume una parte completamente passiva in quanto si limita all'eminazione del pigmento circolante, senza intervenire attivamente nel processo di emolisi, le lesioni a carico dell'organo mancano completamente o sono scarse, nel qual caso hanno sempre carattere di transitorietà.

Le modificazioni orinarie dimostrano emoglobinuria e coluria pigmentaria.

Esaminiamo le alterazioni che si rivelano dall'analisi delle orine:

Colorito. — La presenza di emoglobina conferisce all'orina in rapporto alla sua quantità e trasformazione in meta emoglobina una tinta speciale che varia da caso a caso, dal rosso chiaro sino al colorito nerastro.

L'emoglobinuria insorge già dopo poche ore dall'inalazione del profumo dei fiori o al più tardi dopo una giornata dall'ingestione delle fave; dura per un tempo variabile da alcune ore a 1-2-3 giorni per scomparire con grande rapidità. Non ne ho osservato di più lunga durata.

Tutti gli ammalati muoiono dopo il terzo giorno di emoglobinuria. Quindi a differenza di altre emoglobinurie in quella da favismo non si hanno forme protratte (rapidità di insorgenza e rapidità di scomparsa).

La *quantità* totale di orina è più o meno diminuita; all'inizio e nell'acme dell'attacco la diuresi può essere scarsa ma qualche volta si ha stimolo frequente alla minzione; nelle forme molto gravi può aversi anuria.

La *reazione* può essere debolmente acida ma può essere anche neutra ed alcalina; la *trasparenza* è più o meno limpida ed il *peso specifico* oscillante fra 1018-1025. Se si lasciano sedimentare danno un deposito granuloso oscuro.

Le *reazioni del sangue* sono tutte intensamente positive e le ricerche spettroscopiche dànno le caratteristiche strie di assorbimento della ossi- e metaemoglobina, le quali costituiscono la massima parte delle sostanze proteiche contenutevi, infatti dal 0,5 o dall'1 ‰ si può andare al di là del 9 ‰ secondo Zoia e Gasbarrini.

L'emoglobinuria cessa allorquando la concentrazione dell'emoglobina nel sangue sarà ridotta nei limiti di tolleranza epatica, ma persisteranno i segni di iperproduzione biliare fino a che il fegato non avrà smaltito l'eccesso dei pigmenti che aveva immagazzinato.

Urobilinuria. — Essa, quale espressione orinaria dell'emolisi accompagna e segue l'emoglobinuria e giustifica l'abnorme processo di distruzione globulare. Talvolta in alcune forme essa sostituisce l'emoglobinuria rappresentando da sola la fenomenologia orinaria del processo morboso.

L'urobilinuria e la stercobilina nelle feci svelano nelle forme miti quegli attacchi parziali e frammentari che non sono avvertiti dal paziente e che per la tenuità dei fenomeni passerebbero altrimenti inosservati (crisi di urobilinuria).

Nelle orine non è stata mai riscontrata la presenza di sali biliari.

Glucosuria. — Qualche rara volta è riscontrabile nei bambini (Macciotta).

Albuminuria. — All'emoglobinuria suole seguire una transitoria albuminuria la quale può durare qualche giorno ed è più marcata nel periodo dell'emoglobinuria (1-2 ‰ di albumina). Secondo Gasbarrini l'albuminuria può precedere l'emo-

globinuria; se dura un po' a lungo è l'espressione di un leggero risentimento renale per il passaggio delle sostanze tossiche derivanti dalla disintegrazione globulare, in particolare della globina.

Sedimento. — Le orine lasciate a sè si dividono in due strati: il superiore limpido che è quello che mantiene il colore, l'inferiore che è granuloso.

In questo sedimento si notano cilindri più o meno numerosi a seconda dell'entità dell'emoglobinuria, trasparentissimi, con granulazioni piccole, sparse, splendenti, talora cilindri epiteliali ed ammassi, foggiati a cilindri, di particolari granuli rifrangenti, bruno-giallognoli che danno la reazione del ferro. Si trovano inoltre di queste granulazioni anche libere ed a gruppetti o nell'interno di cellule epiteliali.

5° *Apparato digerente. Reperto coprologico. Fegato.*

La forma emoglobinurica che in generale esordisce con nausea, pena epigastrica e dolori addominali violenti produce vomito dapprima alimentare e poi biliare ostinato e frequente. Raramente la digestione si presenta normale, per lo più domina la inappetenza e la lingua che è pallida si presenta patinosa e arida nelle forme gravi. L'intestino reagisce prontamente con scariche diarroiche dapprima fetide con presenza di bucce di fave e residui della leguminosa non digeriti (nelle forme da ingestione) e successivamente con feci molto colorate. con muco più o meno abbondante; a volte addirittura liquide e mucose.

Questa sintomatologia può aversi tanto nelle forme da ingestione come in quelle per inalazione, ma essa può mancare completamente ed allora, sebbene raramente, può aversi stitichezza ostinata. Talvolta si ha anche modico grado di meteorismo, sensazione dolorosa all'epigastrio ed agli ipocondri.

Reperto coprologico. — Le feci che sono ordinariamente fetide contenenti bucce e frammenti di fave nelle forme per ingestione, sono di colore giallo-verdastro più o meno scuro; sono sempre più colorite che di norma. Praticando nelle materie fecali il dosaggio della stercobilina si riscontra un aumento più o meno considerevole di tale sostanza (ittero acolurico-stercobilinico). Non sono mai state riscontrate tracce di sangue.

Al microscopio si notano di solito abbondanti residui vegetali, cristalli di acidi grassi e saponi, non molto spesso fibre carnee poco digerite.

Dal GASBARRINI furono trovate uova di tricocephalus dispar e di ascaris ed anche uova di taenia nana (reperti certo accidentali e non in rapporto con la malattia).

Fegato. — In rapporto con il tumore splenico è l'ingrandimento del fegato che si presenta, quando esiste più o meno dolente.

Alcune funzioni epatiche sembrerebbero in certo qual modo compromesse in via transitoria. Ricerche eseguite da PINELLI nella Clinica Medica di Sassari avrebbero messo in evidenza un disturbo della funzione proteolitica probabilmente in ragione della entità di una lesione dell'organo che si rivela all'analisi con una temporaneamente diminuita eliminazione dell'azoto totale ed una aumentata eliminazione dell'azoto aminico ed ammoniacale.

Fu riscontrata qualche volta alterazione della glicemia e nei bambini, come ho detto in precedenza, il passaggio di zucchero in piccole dosi nelle orine.

6° *Apparato respiratorio.* — Nei casi gravi e all'inizio dell'attacco emoglobinurico il respiro diviene notevolmente frequente; tuttavia, d'ordinario, l'esame fisico anche minuziosamente raccolto non fa rilevare nulla di anormale a carico dell'apparato respiratorio.

7° *Apparato cardio-vascolare.* — I sintomi sono in rapporto con la intensità dell'anemia e lo stato delle forze; il più delle volte gli infermi che accusano cardiopalmo notevole, talvolta cardialgie, presentano l'itto rinforzato e diffuso, lievemente ingrandita l'area totale del cuore e rumori anemici.

All'inizio della malattia si ha inoltre una caduta rapidissima della pressione arteriosa che si manifesta con polso molle, piccolo, frequentissimo.

Nelle forme molto gravi, specie dei bambini, il cuore può andare incontro a fenomeni di insufficienza acuta.

8° *Sistema nervoso.* — Le sofferenze da parte del sistema nervoso consistono d'ordinario in senso di cefalea fin dal principio abbastanza molesta, stordimento, deliquio.

Non raramente, specie nei bambini, si ha irrequietezza, smania, insonnia; meno frequentemente offuscamento leggero delle facoltà mentali o subdelirio ed anche, ma più raramente, delirio.

Così MONTANO asserisce di aver osservato casi gravi di fa-

vismo in cui il torpore cerebrale arrivava alla sonnolenza ed allo stato comatoso; fatti certo non infrequenti come si rileverà nella mia casistica.

In un affavato riferito da Zangri esisteva insolita agitazione da richiedere una sorveglianza continua ed immediata.

Qualche volta possono comparire nei più piccoli anche convulsioni.

Notevole d'ordinario è la prostrazione delle forze, non proporzionata al grado della febbre, più al grado dell'anemia.

9° *Apparato endocrino.* — Non è stato sufficientemente studiato ma occorre prenderlo nella dovuta considerazione.

Abbiamo (Manai e Pinelli) in via di esecuzione delle ricerche in proposito, più che in individui con manifestazioni in atto in quelli che sono predisposti. Dall'esame dei dati finora ottenuti negli ammalati son portato ad ammettere uno stato di insufficienza acuta delle surrenali, simile a quanto può verificarsi, sopratutto nei bambini, nelle forme di malaria grave. Mi porta a questa affermazione il vomito improvviso, le scariche diarroiche mucose, la rapida caduta della tensione, lo stato di astenia generale, la costante diminuzione del tasso colesterinemico.

È notevole, nei casi gravi, il risultato che si ha dall'adrenalina a scopo terapeutico, consistente in un rapido miglioramento delle condizioni generali.

Altro fatto degno di nota è la presenza della stria bianca del Sergent.

Decorso e durata della forma ittero = emoglubinurica. —
In generale la durata è breve e corrisponde al periodo emoglobinurico, superato il quale l'infermo entra subito in uno stato di benessere. L'ultima fase della malattia tuttavia non è la stessa in tutti gli individui e non è sempre breve, il che certamente dipende dalla costituzione individuale e quindi dalla resistenza e dai poteri di difesa.

Infatti mentre si vedono ammalati ricolorirsi in pochi giorni e si assistono in essi a delle vere crisi di sangue con un ripristino rapido e parrebbe incredibile, se ne vedono altri, sopratutto quelli precedentemente malarici, nei quali i reliquati dell'anemia si riscontrano a distanza di un mese o più per cui lo stato anemico ha un decorso protratto.

Tenuto conto poi che l'emoglobinuria è variabile si com-

prende come lo stato di miglioramento sia in rapporto all'intensità o meno di tale manifestazione. Certo è che finito l'attacco l'individuo appare guarito ma la malattia vera rimane latente per ripresentarsi poi ad intervalli più o meno lunghi.

Ma se in generale il quadro morboso volge rapidamente a guarigione, nelle forme gravissime di emoglobinuria non è rara la morte entro le 24 ore o, al più, dopo 2-3 giorni.

Diagnosi. — Se la diagnosi di emoglobinuria da favismo in generale non offre difficoltà in quanto servono di guida per un esatto giudizio, l'epoca in cui compare il quadro morboso che corrisponde alla stagione di fioritura e maturazione delle fave e sopratutto il racconto che l'ammalato stesso fa sull'esordio del proprio male, indicando le fave come il vero agente morboso, non sempre è facile quando si ha da fare con bambini o con individui che hanno i disturbi per la prima volta e peggio ancora quando i disturbi sono da fave secche.

In tali casi siccome tutto il quadro morboso è dominato dall'emoglobinuria, la quale ripete, nelle linee generali, il modo di presentarsi e di decorrere delle emoglobinurie in genere, non è difficile confondere il favismo con l'emoglobinuria malarica e con quella da chinino, molto comuni in Sardegna, tanto più che esse ricordano ed hanno le stesse caratteristiche dell'emoglobinuria da favismo.

Gasbarrini a tal proposito fa un'interessante parallelo.

Certo è che nell'emoglobinuria da malaria il trovare il parassita malarico in circolo ed in quella da chinino il sapere come il quadro morboso siasi iniziato dopo la somministrazione del farmaco, ci offrono un dato prezioso per la diagnosi. Nei casi di emoglobinuria da favismo non esiste intolleranza per il chinino; io stesso, in molti casi, me ne sono potuto assicurare.

Può anche confondersi con l'emoglobinuria da freddo, ma a favore di questa stanno i due dati fondamentali che la differenziano da qualunque altra forma di emoglobinuria: l'infezione luetica con Wassermann positiva e la prova di Donath e Landsteiner.

Più difficile potrebbe essere la diagnosi allorquando l'emoglobinuria è stata tanto lieve da esser sfuggita all'ammalato, il quale arriva al medico con i soli segni esteriori dell'anemia, con lieve ittero cui si associano disturbi gastro-intestinali.

Se l'ammalato non ci offre nessun dato anamnestico favorevole o comunque i dati rilevati sono molto scarsi, l'eosinofilia nel maggior numero dei casi ci offre il segno diagnostico più interessante. In tali casi l'astenia notevole, il malessere generale, la troncatura agli arti e sopratutto la stagione in cui i disturbi si verificano devono guidarci nella diagnosi.

Prognosi. — Nel maggior numero dei casi l'accesso emoglobinurico da favismo guarisce, pur tuttavia di fronte ad esso bisogna tenersi sempre riservati, specialmente nei bambini in quanto questi danno una percentuale più elevata di decessi. Devono poi imporci la riservatezza assoluta un'anemia molto spiccata, la comparsa rapida del coma, la grave depressione e una dilatazione acuta del cuore all'inizio dell'accesso emoglobinurico.

Aspetti clinici della forma ittero = emoglobinurica. — In base alla durata, e sopratutto al grado ed all'intensità dei sintomi principali, emoglobinuria, anemia e ittero, il quadro morboso può presentare le seguenti forme:

a) Forma ambulatoria. — Gli infermi in seguito a semplice transito per un campo di fave in fiore o ad ingestione di fave crude sono assaliti da stordimento, cefalea, vertigini, troncatura dolorosa agli arti, nausea, qualche volta lieve brivido, astenia profonda. Non si sa con certezza se sopravvenga rialzo termico. Dopo alcune ore ha luogo l'emissione di orine oscure, o color di lavatura di carne, colore che scompare rapidamente tanto che l'ammalato qualche volta non se ne accorge.

Tali fenomeni si dileguano rapidamente, solo per qualche giorno perdura il malessere.

b) Forma mite. — La cefalea, lo stordimento, le vertigini, la stroncatura dolorosa agli arti, la nausea sono più accentuati che nella forma precedente. Spesso si ha anche vomito, rialzo termico più o meno elevato ma di breve durata.

L'inizio dell'emoglobinuria, la quale è sempre passeggera e non dura mai più di una giornata, è per lo più rapido. In generale all'emissione di orine bruno-nerastre succede, a distanza di qualche ora, l'emissione di orine già chiare.

Con la scomparsa dell'emoglobinuria i fenomeni generali regrediscono, la febbre scompare completamente ed il paziente riacquista un senso di benessere.

La cute già pallida presenta un leggero grado di ittero che scompare dopo qualche giorno.

Nel sangue trovasi una discreta *oligocitemia* e *oligocromoemia*, un *valore globulare* al disotto dell'unità. I *globuli bianchi* sono aumentati ma non di molto. Si hanno in circolo tutti i segni di una modesta reazione midollare (sostanza granulo-filamentosa, policromatofilia, rari globuli rossi nucleati, qualche meta mielocita neutrofilo) e nella formula leucocitaria si riscontra una spiccata neutrofilia con linfopenia.

La ricerca di Van den Berg nel siero di sangue dà reazione indiretta ritardata.

La *milza* si presenta aumentata di volume in quanto deborda di un dito dall'arcata costale.

L'*apparato renale* non dimostra segni di sofferenza. L'*orina* contiene emoglobina disciolta in un primo tempo e poi urobilina; reazione di Hay negativa.

A carico dell'*apparato digerente* può aversi vomito e diarrea, qualche volta stitichezza.

Le *feci* sono costantemente iperbiliniche.

Il *fegato* è qualche volta aumentato di volume e di consistenza.

Non esistono modificazioni a carico dell'*apparato respiratorio, circolatorio* e *nervoso.*

I pazienti si rimettono dai disturbi entro una settimana.

c) *Forma grave.* — È la più frequente. L'ammalato, in maniera più o meno brusca, è colpito da malessere generale, irrequietezza, vertigini, nausea, brivido con rapida ascesa della temperatura, vomito dapprima alimentare e poi biliare, diarrea, senso di deliquio, astenia profonda; segue l'emissione di orine oscure di tinta variabile dal rosso oscuro al bruno nero. L'ammalato diviene anemico itterico.

Cessata l'emoglobinuria regrediscono i fenomeni generali, la febbre diminuisce, l'infermo riacquista rapidamente un senso di benessere.

La *febbre* varia nella insorgenza e nel decorso, si presenta intermittente o continua remittente.

L'*ittero* permane per vari giorni e scompare con lo scomparire dello stato anemico.

Il *sangue* presenta le modificazioni descritte a carico del plasma e del siero.

La reazione di Van den Berg può presentarsi durante l'emoglobinuria positiva diretta.

Si ha intensa *ipoglobulia;* l'*emoglobina* qualche volta raggiunge cifre minime ed il *valore globulare* è notevolmente al disotto dell'unità.

I *globuli bianchi* sono notevolmente aumentati; il midollo reagisce prontamente immettendo in circolo una gran quantità di forme giovani e immature.

La *milza* si ingrossa rapidamente debordando due ed anche tre dita dall'arcata costale.

I *reni* spesso mostrano segni di lesione transitoria con la comparsa di albumina e di cilindri.

Nelle *orine* l'emoglobina disciolta si riscontra in grado notevole. in un secondo tempo è sostituita da grandi quantità di urobilina. Assenti i sali biliari.

L'*apparato digerente* risulta compromesso dalla presenza del vomito spesso ostinato e dalla diarrea.

Le *feci* sono costantemente iperbiliniche.

Il *fegato* si presenta sempre aumentato di volume e anche di consistenza.

L'*apparato respiratorio* appare indenne.

Il *cuore* può andare incontro ad uno stato di insufficienza acuta. La *pressione* all'inizio è sempre abbassata. Il *polso* è piccolo e frequentatissimo.

A carico del *sistema nervoso* può aversi deliquio, torpore mentale.

L'*apparato endocrino* mostra segni di insufficienza delle surrenali.

La durata di questa forma non è precisabile, ma in genere non va oltre le due settimane.

d) Forma gravissima. — Questa forma è caratterizzata dalla imponenza dei sintomi sopratutto a carico del sistema nervoso e del sangue.

Di essa si distinguono i seguenti tipi:

1° *Comatoso.* Al quadro suddescritto si aggiunge uno stato di coma e collasso che può durare due giorni e portare l'ammalato al decesso, il quale avviene sempre entro il secondo o terzo giorno. È quasi sempre mortale.

2° *Emorragico.* Probabilmente questo tipo è caratterizzato da emorragie della pelle, dell'intestino, dello stomaco,

dei reni e delle mucose in analogia a quel che avviene in certe forme di febbre ittero-emoglobinurica da malaria.

Sono manifestazioni che conducono inevitabilmente alla morte.

3° *Fulminante*. Sempre mortale ed è caratterizzato dalla imponente gravità di tutti i sintomi che vanno improvvisamente aggravandosi.

Il decorso è brevissimo.

4° *Anurico*. Così chiamato perchè l'ammalato giunge al decesso senza emissione di orine ed in preda ad uno stato convulsivo o ad uno stato di collasso.

Forma ittero-emoglobinurica con manifestazioni a tipo di orticaria

È più che altro una varietà della precedente e si differenzia da essa per il solo fatto che alla sindrome ittero emoglobinurica si associa, per la durata di circa una settimana, una manifestazione cutanea improvvisa a tipo di orticaria, con pomfi più o meno grandi localizzati alle mani ed alla faccia, pruriginosi che regrediscono gradatamente.

L'insorgenza, il decorso del quadro morboso e la sintomatologia generale e speciale è in tutto identica alla forma ittero-emoglobinurica già descritta.

Forma itterica pura

Se la sindrome ittero emoglobinurica è la più frequente ed è quella che della sindrome emolitico-itterica costituisce si può dire il quadro morboso fondamentale, pur tuttavia capita spesso di riscontrare casi nei quali, pur essendo gli stessi i fatti subbiettivi, l'emolisi non è tanto intensa da produrre la emoglobinuria.

Si osservano cioè attacchi parziali e frammentari nei quali, l'ittero, cui si accompagna leggero aumento di fegato e di milza, è il fenomeno patologico più appariscente, allora ci troviamo in presenza di una sindrome puramente itterica la quale sarebbe della precedente una forma clinica più attenuata.

Essa è molto comune, specie negli adulti e segue anche essa ad ingestione di fave fresche crude o cotte o, più frequentemente, ad inalazione di fiori di fave.

Si vedono spesso ragazzi e contadini, coltivatori di campi, aggirarsi per la campagna e per le strade con un colorito giallognolo e con segni manifesti di sofferenza.

Questa forma può anche riscontrarsi in individui che solo occasionalmente si recano in campagna.

Insorgenza della malattia. — È la stessa della forma itteroemoglobinurica e varia come quella da pochi minuti ed alcune ore nelle forme inalatorie per estendersi ad un massimo di 12-24 ore nelle forme da ingestione.

Sintomi generali e quadro d'insieme. — Anche in questi casi la sintomatologia è dominata dalla sindrome itterica.

L'infermo viene colto da prostrazione, astenia notevole, malessere generale, troncatura dolorosa agli arti, pesantezza al capo, inappetenza, nausea, qualche volta vomito, dolori addominali, diarrea. Sopravviene anemia acuta e poi ittero. Si ha emissione di orine oscure, e di feci molto colorate.

La durata è variabile: da alcuni giorni si può arrivare ad un mese e più.

Analizziamo i sintomi più salienti.

Febbre. — In generale è assente e solo nei primi giorni si ha un leggero movimento febbrile.

Cute. — Colpisce in questi ammalati la colorazione anemicoitterica della cute, che ha più il carattere della tinta giallopaglia dei cancerosi.

La durata della colorazione itterica è in rapporto con la durata dell'anemia, essa può cessare rapidamente e può perdurare per un periodo più o meno lungo. Se si ha l'occasione di seguire per vario tempo qualcuno di questi pazienti si riesce a constatare dei periodi saltuari di ittero per la durata di buona parte della stagione (nelle forme da inalazione) il che dimostra come questi individui vadano incontro successivamente ad attacchi di deglobulizzazione. In questi ammalati è più spiccato il carattere della variabilità dell'ittero.

Anche esso manca, dei sintomi in rapporto con la cosiddetta intossicazione biliare.

Sangue. — Il reperto ematologico dimostra: ologocitemia non molto spiccata, oligocromemia, valore globulare al di sotto dell'unità; globuli bianchi non aumentati; reazione granulo filamentosa spiccata; segni di una reazione midollare (policromatofilia, qualche eritroblasta orto e policromatico, rari meta

mielociti neutrofili). Nella formula leucocitaria si osserva una più o meno spiccata eosinofilia.

Il tasso di colesterina nel sangue è normale o diminuito; la prova di Van den Berg indiretta ritardata.

Milza e fegato. — Questi due organi che non sono dolenti si presentano un po' aumentati di volume e qualche volta di consistenza.

Apparato renale e reperto orinario. — Non si riscontrano segni di lesione renale.

Le orine presentano un colorito giallo arancione, sono limpide, di peso specifico vario.

L'urobilina è il reperto patologico costante; essa varia di quantità ed in rapporto all'intensità ed alla durata dell'emolisi.

Apparato digerente e reperto coprologico. — Non si hanno fatti salienti veri e propri; per lo più persiste per qualche giorno nausea ed inappetenza, qualche volta si ha vomito frequentemente e diarrea di brevissima durata.

Le feci sono sempre ipercolorate ed iperbiliniche.

Nessun fatto patologico si riscontra a carico dell'*apparato respiratorio, circolatorio* e del *sistema nervoso.*

Il decorso di questa forma è benigno e la *durata* è breve, in generale 4-5 giorni, a meno che l'ammalato non vada incontro a crisi saltuarie di deglobulizzazione.

Diagnosi. — Per la diagnosi ha valore la valutazione dei segni clinici e i reperti di laboratorio esposti; ma se essi sono sufficienti ad accertare che siamo in presenza di un ittero-emolitico non sono tali da portarci alla diagnosi eziologica. Per questa ha valore la stagione, l'insorgenza improvvisa, i fatti di predisposizione e l'eosinofilia ematica.

Altre forme di favismo oltre la emolitico itterica

B) FORMA GASTRO-ENTERICA

Questa varietà è più frequente come manifestazione di favismo da ingestione. È una forma poco frequente, ma non è eccezionale e si osserva in individui che o nell'infanzia (in

generale) o qualche anno prima hanno presentato emoglobinuria da favismo più o meno grave.

L' insorgenza della malattia è per lo più improvvisa, ma può variare da pochi minuti ad alcune ore.

Decorso e sintomatologia generale. — L'individuo che ha attraversato u ncampo di fave in fiore o ha ingerito fave fresche crude o cotte è colto all'improvviso da pallore, ipotensione, nausea, peso e dolore alla regione gastrica, dolori addominali a tipo colico cui tien dietro un numero abbondante di scariche diarroiche fecali e mucose le prime, semiliquide e con abbondanza di muco le altre. Se al vomito ostinato determinato dalla sostanza ingerita si unisce una diarrea profusa allora i sintomi generali si aggravano, subentrano inappetenza, sete intensa ed astenia profondissima con polso piccolo e frequente, cefalea ostinata.

Ma mentre l'improvviso pallore, l'ipotensione, la nausea ed anche il vomito possono scomparire rapidamente, i dolori addominali e la diarrea perdurano all'incirca mezza giornata.

A tali sintomi può accompagnarsi qualche volta per pochi giorni uno stato di subittero.

Non vi è mai febbre.

Lo stato di malessere dura in generale 24-48 ore; la durata è più lunga se si accompagna ittero.

Esaminiamo i vari sintomi:

Apparato digerente, reperto coprologico e fegato. — Il vomito è costituito dalle sostanze ingerite o da un vero trasudato misto a bile. È spesso ostinato e frequente, ma scompare rapidamente.

L'intestino reagisce prontamente con frequenti scariche diarroiche accompagnate da dolori addominali spesso violenti.

Oltre ai sintomi accennati relativi all'apparato digerente, vi può essere uno stato di meteorismo con ventre tumido e pareti tese senza punti dolorosi.

Le deiezioni avvengono a brevi intervalli costituite da materie fecali formate in principio, ma in seguito semiliquide e addirittura mucose.

Le feci sono sempre colorate per lo più fetide, non contengono altri elementi patologici all'infuori di muco più o meno abbondante.

Il fegato non presenta modificazioni nè di volume nè di consistenza.

Sangue. — Non è possibile dire quali possano essere le modificazioni ematologiche che avvengono durante questo quadro morboso tumultuario. Se si accompagna uno stato di subittero allora si osservano le stesse modificazioni delle forme itteriche pure (ipoglobulia, leggera reazione midollare). In queste forme è presente una eosinofilia ematica.
ematica.

Ittero. — Può essere presente uno stato di subittero. Esso scompare rapidamente.

Apparato renale e reperto orinario. — Il rene non presenta segni di risentimento.

Quando è presente l'ittero nelle urine compare urobilina in quantità più o meno abbondante a seconda del grado dell'emolisi.

Apparato respiratorio e cardio-vascolare. — L'apparato respiratorio non dimostra modificazioni patologiche.

Anche il cuore all'infuori di una fase di tachicardia non dimostra altri segni di sofferenza.

Occorre ricordare lo stato di ipotensione rappresentata da polso piccolo e frequente che sopravviene all'inizio della crisi.

Apparato endocrino. — Clinicamente si potrebbe pensare ad uno stato di insufficienza surrenale acuta.

Sistema nervoso. — Il sistema nervoso pare non soffra altri fatti patologici all'infuori della ostinata cefalea; l'intelligenza è sempre lucida.

Diagnosi. — Non è facile fare la diagnosi in base ai sintomi nei disturbi da inalazione.

Per non commettere errori diagnostici occorre tener presente che le fave nei mesi di aprile e maggio possono provocare questi disturbi. In appoggio al favismo stanno gli antecedenti morbosi, la stagione in cui avvengono i disturbi, l'irruenza del processo morboso, la breve durata, l'eosinofilia ematica e la presenza di notevole quantità di muco nelle feci.

C) FORMA ABORTIVA

Il quadro subbiettivo corrisponde a quello di una forma ittero-emoglobinurica cui manchi il sintomo fondamentale.

Esso è caratterizzato dalla periodicità di accessi che si manifestano con modificazioni cito-umorali e con reazioni consistenti sopratutto in fenomeni vasomotori.

Questa forma colpisce ogni anno, all'epoca della fioritura delle fave o durante la maturazione di esse, le persone che, in generale, hanno sofferto antecedentemente di favismo, per lo più di emoglobinuria, e quindi persone predisposte, e si manifesta con crisi che insorgono improvvisamente.

Gli ammalati per il solo avvicinarsi ad un campo di fave in fiore avvertono stordimento, cefalea, vertigine, troncatura dolorosa agli arti, nausea, qualche volta vomito. Tali disturbi si accompagnano a pallore improvviso, polipnea, tachicardia, ipotensione.

Le crisi si ripetono ad intervalli più o meno brevi, secondo che il malato si espone con maggiore o minore frequenza alle condizioni che abitualmente le provocano, il che avviene in molti individui coltivatori di campi.

Lo stato di crisi dura per un tempo brevissimo, ma permane per una giornata o più, lo stato di malessere. Negli intervalli tra una crisi e l'altra non si acquista il pieno benessere e se gli intervalli sono brevi si accompagna uno stato di astenia quasi per tutta la stagione di fioritura delle fave.

Passata la stagione ritorna il benessere, ma le crisi possono ripresentarsi all'epoca della fioritura dell'anno successivo.

Non si ha mai emoglobinuria, ma qualche volta le orine presentano quantità di urobilina.

Questa sintomatologia non è sempre tipica: in alcuni casi prevalgono i disturbi a carico dell'apparato gastro-enterico tanto da aversi quasi un intreccio con la forma precedente, in questo caso i disturbi a carico del tubo digerente si dileguano rapidamente: in altri casi il sintomo prevalente è la cefalea qualche volta a tipo emicranico, in altri ancora più che polipnea si ha uno stato di dispnea da richiamare alla mente piccoli accessi di asma.

Decorso e sintomatologia. — La forma morbosa spesso incomincia con uno stadio prodromico variabile da una a varie settimane durante il quale l'ammalato avverte astenia e pesantezza alla testa; poi i sintomi generali e locali scoppiano in tutta la loro intensità allorquando avviene il contatto con lo agente morboso. Se questo manca l'astenia e la cefalea leggera si prolungano per tutta la stagione.

L'ammalato avvicinatosi ad un campo di fave avverte improvvisamente senso di vertigine tanto da avere la sensazione di cadere al suolo, polipnea che può diventare dispnea, tachicardia notevole. L'ammalato diviene pallido, sente il bisogno di chiudersi il naso, insorge ben presto cefalea e dolenzia diffusa agli arti inferiori, senso di malessere generale, deliquio. Il polso durante queste crisi diviene frequentissimo e piccolo.

Appena il paziente si allontana dalle fave il quadro scompare rapidamente, il respiro diviene normale, il polso meno frequente e valido ma permane una sensazione di freddo con accenno a sudorazione e poi astenia profonda per tutta la giornata.

Analizziamo alcuni sintomi.

Pallore. — Esso è rapido nella insorgenza, ma anche rapido nella scomparsa, tuttavia capita, nei giorni successivi, di rilevare uno stato di subittero cui si accompagna urobilinuria.

Febbre. — In genere non si ha mai rialzo termico, ma in un caso ho potuto riscontrare un lieve movimento febbrile che raggiunge un massimo di 37,5 nella stessa giornata e nella successiva.

Sangue. — Particolare interesse offre lo studio ematologico durante l'accesso o a breve distanza da esso.

Ho potuto constatare:

a) lieve riduzione del numero dei globuli rossi;

b) una riduzione più o meno accentuata dei globuli bianchi (leucopenia);

c) inversione o tendenza all'inversione della formula leucocitaria con una più o meno marcata eosinofilia;

d) uno stato di piastrinopenia.

Queste modificazioni sono assenti allorquando l'ammalato abbia avuto, poco tempo prima, contatto con le fave.

Non mi è stato possibile eseguire altre ricerche in proposito.

La *milza* non presenta alcun aumento di volume.

Apparato digerente. — L'ammalato avverte nausea alla quale può in via eccezionale seguire vomito. La sensazione di nausea può durare per varie ore e l'inappetenza protrarsi più a lungo.

Se compare diarrea questa è limitata a poche scariche.

Il *fegato* non subisce alcuna modificazione.

Apparato cardio-vascolare. — I disturbi sono caratterizzati

da tachicardia, il polso è sempre frequente e piccolo con tensione vasale diminuita durante la crisi o subito dopo.

Sistema nervoso. — Le sofferenze sono rappresentate da vertigini e cefalea che può persistere per una giornata.

Diagnosi. — Essa va orientata sui dati anamnestici e sullo esame obbiettivo. Il più delle volte sono gli ammalati a fare la diagnosi poichè essi stessi ne stabiliscono la causa.

D) FORMA INALATORIA A TIPO CEFALALGICO

Questa forma si differenzia dalla precedente per la prevalenza della cefalea e per la maggior durata di questo sintomo.

Si tratta di individui i quali vengono colti quasi improvvisamente da crisi di mal di capo accompagnato a nausea ed inappetenza che ha inizio con la fioritura delle fave e può perdurare sino a che la leguminosa arrivi a maturazione.

La cefalea può presentarsi ad accessi allorquando il contatto con le fave è improvviso, ma se ciò non avviene questa sofferenza ha un decorso protratto.

Durante la crisi le modificazioni ematologiche avvengono come nella forma abortiva.

Il favismo nell'infanzia

Il favismo potrebbe essere definito una malattia dell'età infantile in quanto la forma morbosa nella gran prevalenza dei casi esordisce nei primi anni di età.

Se in parte è stato questo il movente di aver voluto farne una trattazione a parte, bisogna tener conto che nei bambini la fenomenologia è più grave, ad andamento, in genere, un po' diverso dagli adulti e con esito non raramente letale.

Se si esaminano le statistiche di Fermi, Frongia, Gasbarrini, Filia e Macciotta risulta chiara l'alta percentuale del favismo nei primi anni di età.

Dei 17 casi di Fermi 8 sono bambini al disotto dei 10 anni; Frongia ne ha osservato 2 casi in lattanti; i 4 casi di Filia sono al disotto dei 7 anni; 6 casi di Macciotta sono al disotto dei 2 anni; 2 al disotto di un anno morirono rapidamente.

Dal canto mio posso affermare che del gran numero dei casi osservati oltre la metà sono bambini al disotto di 10 anni. Dei casi che esporrò undici hanno un'età al disotto dei 10 anni.

Per esperienza posso inoltre affermare che nei bambini si ha sempre la manifestazione più grave del favismo e cioè l'emoglobinuria; talvolta l'ammalato si presenta all'osservazione del medico con semplice ittero, ma i rilievi clinici e gli esami di laboratorio ci dicono che qualche giorno prima è avvenuta l'emoglobinuria sia pure di breve durata. Se in qualche caso il favismo si presenta in forma larvata o mite significa che l'organismo è in fase di dissensibilizzazione, infatti dall'anamnesi risulta come i piccoli pazienti abbiano sofferto in precedenza di una tipica emoglobinuria.

Ma anche un'indagine accurata negli adulti ci porta a constatare come nella quasi totalità dei casi l'insorgenza della malattia siasi verificata nell'infanzia.

Frongia e Macciotta hanno potuto constatare il favismo in bambini di pochi mesi in seguito alla somministrazione ad essi del latte della madre dopo che questa aveva mangiato delle fave fresche crude o cotte, pur non avendo, la genitrice, presentato segni di favismo.

È evidente che in tali casi l'azione siasi esercitata attraverso il latte materno.

Prenderò in considerazione questa eventualità nella trattazione della patogenesi della forma morbosa.

In base ai rilievi clinici risulta chiaro come nei bambini tutti gli organi e i sistemi siano colpiti in forma molto grave e sopratutto presentano speciali caratteristiche il sistema ematopoietico, il sangue periferico, il sistema nervoso e l'apparato gastro-enterico (i cui disturbi dànno al quadro morboso nell'infanzia un aspetto speciale), il fegato, la milza.

Quadro morboso. — Il periodo iniziale è nei bambini caratterizzato da una gravissima astenia qualche volta sostituita da fenomeni di eccitazione neuro-muscolare.

Le modificazioni termiche sono in genere più costanti e più notevoli; i fenomeni di insufficienza cardiaca più frequenti.

Il periodo di risoluzione è in rapporto con la gravità dei fenomeni e con il prolungarsi delle crisi emoglobinuriche che possono rendere più protratto lo stadio di riparazione ed il ritorno alla norma degli organi emopoietici.

La speciale labilità del sistema nervoso infantile fa sì che esso sia colpito precocemente presentandosi cefalee, vertigini, nausee, astenia generale e fenomeni improvvisi di collasso.

Certamente concorrono a determinare questi fenomeni la rapidissima e gravissima anemia da intensa distruzione globulare ed il conseguente passaggio in circolo di forti quantità di bilirubina e di prodotti tossici. Gli stessi fattori portano il cuore a stati di insufficienza acuta con dilatazione delle cavità, mentre nessuna alterazione, per lo meno clinica, si osserva a carico dell'apparato respiratorio.

Nei bambini inoltre si possono osservare in via transitoria disfunzioni epatiche. L'organo, che, clinicamente, è sempre dolente, può presentare alterazioni della funzione glicogenetica che si rileva con modificazioni del tasso glicemico e col passaggio nelle orine di zucchero sia pure in tracce molto piccole. Anche nei bambini furono trovate modificazioni della funzione proteolitica.

La reazione splenica sempre costante è in rapporto alla intensità della distruzione globulare.

Le modificazioni orinarie dimostrano nei bambini una più costante alterazione funzionale del rene. La compartecipazione transitoria del parenchima è dimostrata da una più protratta albuminuria e dalla presenza di cilindri ialini e granulosi spesso coperti da fini granulazioni splendenti.

L'apparato gastro-enterico appare tanto più interessato profondamente e precocemente quanto minore è l'età del paziente e quanto più grave è il quadro morboso.

Il vomito che non manca mai nei bambini è uno dei più gravi sintomi, contribuendo potentemente a deprimere le condizioni generali ed a creare uno stato di grave insufficienza organica. Da notare che il vomito è presente tanto nelle forme per ingestione di fave che in quelle per inalazione del profumo dei fiori.

L'intestino, tanto nelle forme alimentari che inalatorie reagisce improvvisamente con frequenti scariche diarroiche generalmente fetide spesso anche mucose, sempre iperbiliniche.

I fenomeni clinici ci fanno pensare a possibili alterazioni del sistema endocrino sopratutto delle surrenali. Il vomito improvviso, la diminuzione rapida della pressione con i segni di ipotensione alla radiale, la marcatissima astenia generale, le

strie del Sergent evidentissime, sono segni che ricordano certi stati di insufficienza surrenale. Ci portano a fare tale considerazione anche la costante diminuzione del tasso colesterinemico.

Nei bambini, in maggior grado che negli adulti, si hanno notevoli alterazioni del sangue, sia di ordine morfologico che metabolico.

Per quel che riguarda le modificazioni morfologiche dirò che si ha una spiccatissima diminuzione dei globuli rossi tanto che si può arrivare al di sotto del milione, ed una più marcata leucocitosi potendosi raggiungere cifre di 40.000 globuli bianchi.

L'attività midollare nei bambini è molto più accentuata tanto che qualche volta il quadro ematologico assume l'aspetto di forme leucemoidi acute con carattere di transitorietà.

Fra i casi clinici da me osservati ve n'è uno di forma gravissima in una bambina di 3 anni in cui si potè riscontrare una reazione a tipo leucemoide evidente come si rileverà dagli esami ematologici praticati.

Si ha una reazione granulo-filamentosa e una policromatofilia accentuatissime.

A volte, per quanto rarissimamente, la reazione eritrocitaria si presenta spiccata. Nei bambini inoltre l'eosinofilia è ancor più manifesta forse perchè in essi i quadri morbosi sono più puri e la struttura morfologica ematica non ha subito modificazioni incolpabili ad altre forme morbose, sopratutto alla malaria.

Si riscontra in essi una costante ipocolesterinemia, spesso una iperglicemia e variazioni di ordine fisico chimico, espressioni di una profonda modificazione della massa proteica con alterazioni quindi dell'equilibrio colloidale.

Storie Cliniche dimostrative dei vari tipi di Favismo

(Forme da ingestione e da inalazione)

Forma ittero-emoglobinurica - Forma mite

Osservazione I. — L. M. di anni 15, da Sassari (favismo da ingestione).

Nulla è possibile sapere degli antenati. Il padre e la madre dicono di non aver sofferto di favismo. Una sorella ed un fratello più piccoli hanno sofferto e soffrono di favismo.

Il paziente che nell'infanzia andò soggetto a frequenti gastro enteriti ed a manifestazioni cutanee a tipo eczematoso soffre fin da bambino, ogni qual volta mangia fave fresche, disturbi caratterizzati da cefalea intensa, nausea, vomiti, dolori addominali e diarrea, febbre, orine molto rosse, anemia, ittero.

Non sa dire se gli anni precedenti abbia avuto emoglobinuria.

Stando in campagna in mezzo alle fave in fiore non ebbe a soffrire mai di disturbi all'infuori di leggera cefalea frontale.

Nel 1926 per aver mangiato fave fresche crude e cotte fu colto dopo alcune ore da intensa cefalea, vomiti, dolori addominali, diarrea; comparve brivido cui fece seguito modico rialzo termico, accompagnato da pallore improvviso; le orine emesse più tardi erano color sangue, e tali si sono mantenute per una giornata.

Vedo il paziente ad emoglobinuria scomparsa. Si lamenta di sete, prostrazione, malessere generale.

Esame obbiettivo. - È anemico con lieve ittero. Polso frequente (125) ritmico; temperatura 37,8.

Il sensorio è integro, il decubito indifferente. Dall'esame generale e dei singoli apparati, oltre all'anemia, si rileva il fegato un po' aumentato di volume, dolente e la milza debordante di un dito dall'arcata costale.

Nelle *orine* lievi tracce di albumina, glucosio assente, urobilina in gran quantità.

Feci iperbiliniche.

Sangue: Wassermann negativa.
Reazione di Van den Bergh indiretta ritardata.
Colesterina 1,20 ‰
Glucosio 0,90 ‰
Globuli rossi 2.600.000
Globuli bianchi 14.000
Emoglobina 35 %
Valore globulare 0,67

Formula leucocitaria: neutrofili 80 %, linfociti 13 %, eosinofili 2 %, monociti 5 %.

Anisocitosi, policromatofilia; accentuata la reazione granulo-filamentosa; qualche mielocita e meta mielocita neutrofilo, rari eritroblasti ortocromatici, rarissimi i basofili.

Le condizioni dell'ammalato sono andate rapidamente migliorando e l'esame del sangue praticato dopo 8 giorni ha dato:

Globuli rossi 3.600.000
Globuli bianchi 8.150
Emoglobina 50 %
Valore globulare 0,70.

Formula leucocitaria: neutrofili 49 %, linfociti 37 %, eosinofili 11 %, monociti 3 %.

Osservazione II. — L. C., di anni 12, da Sassari (favismo da inalazione).

È sorella dell'ammalato precedente.

La paziente, che verso i due anni ha sofferto di morbillo senza complicazioni, è stata sempre bene sino all'età di sette anni, allorquando ebbe per la prima volta emoglobinuria da favismo, determinata dal profumo dei fiori di fave. Non ha mangiato mai fave fresche, ma varie volte si è cibata di fave secche senza averne avuto mai il minimo disturbo.

All'età di sette anni, recatasi un giorno in campagna ed essendosi avvicinata ad un campo di fave in fiore, fu colta subito da cefalea, vertigini tanto che ebbe l'impressione di dover cadere per terra, troncatura dolorosa agli arti, tachicardia, nausea, senso d'angoscia, dolori epigastrici e addominali. Riportata subito a casa, divenne improvvisamente anemica, ebbe vomiti violenti e ripetuti, scariche diarroiche, brivido e febbre che raggiunse anche i 39°, mentre la sera emetteva scarse orine nerastre. L'emoglobinuria pare sia durata due giorni, mentre per vari giorni presentò itterizia.

L'anno successivo essendosi recata nell'aprile in campagna ed essendosi ancora avvicinata ad un campo di fave in fiore, ebbe a soffrire gli stessi disturbi, ma un po' più accentuati. La sera emetteva orine color sangue.

Ho visto la bambina il giorno successivo.

Esame obbiettivo. - Colpiva il colorito pallido della cute e delle mucose visibili con lieve tinta itterica alle congiuntive. Sensorio integro, decubito indifferente, cute elastica, un po' umida; non si rilevavano segni di edema. Masse muscolari e pannicolo adiposo in buono stato di conservazione.

Nulla di speciale a carico dello scheletro; nulla a carico del cranio, della vista, dell'udito; lingua detersa. Come di norma l'esame dell'*apparato respiratorio* e *circolatorio*. *Addome* appianato, indolente; *fegato* un po' aumentato di volume e lievemente dolente; *milza* non aumentata di consistenza ma debordante di circa due dita dall'arcata costale di sinistra.

Orine: l'emoglobinuria era scomparsa, ma si riscontrava abbondantissima l'urobilina.

Feci iperbiliniche.

Sangue: Wassermann negativa.
Colesterina 1,05 ‰.
Glucosio 0,95 ‰.
Reazione di Van den Berg: indiretta ritardata.
Globuli rossi 2.400.000.
Globuli bianchi 17.800.
Emoglobina 23 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 85 %, linfociti 10 %, eosinofili 1 %, monociti 4 %.

Reazione granulo-filamentosa, policromatofilia, qualche meta mielocita neutrofilo, scarsi eritroblasti ortocromatici, rari i basofili.

La famigila non ha voluto il ricovero in ospedale, nè è stato possibile espletare altre ricerche.

OSSERVAZIONE III. — S. Giov., di anni 16, ortolano, da Sassari (emoglobinuria da ingestione).

Il paziente non sa dire se qualcuno della famiglia abbia sofferto o soffra di favismo.

Dall'anamnesi morbosa risulta che ha sofferto di morbillo e lo scorso anno probabilmente di infezione malarica.

La malattia attuale ebbe inizio cinque giorni fa e cioè il 3 maggio c. a. In seguito ad ingestione di una discreta quantità di fave fresche crude, fu colpito a distanza di varie ore da forte cefalea, senso di stanchezza, lieve brivido e poi febbre, la sera tardi emise orine color lavatura di carne.

Non ebbe dolori addominali e l'appetito era conservato. I disturbi generali persistettero per 3 o 4 giorni, mentre le orine dal giorno seguente divennero chiare; l'alvo normale.

Entra in clinica accusando leggera cefalea e malessere generale.

Esame obbiettivo. - Decubito ed espressione del volto indifferenti. Colorito pallido della cute e delle mucose visibili; tinta subitterica alle congiuntive. Masse muscolari e pannicolo adiposo in buono stato

di conservazione. Nessuna alterazione si apprezza a carico dello scheletro. Nessun segno di edema; nulla a carico dell'apparato linfo-ghiandolare esterno.

Capo mobile, pupille uguali e ben reagenti alla luce ed all'accomodazione; lingua detersa, dentatura sana.

Torace. Nessuna alterazione di forma e nulla di patologico si rileva a carico dell'apparato respiratorio.

Cuore nei limiti, toni netti, ritmici, puri su tutti i focolai di ascoltazione.

L'*addome* si presenta pianeggiante con cicatrice ombelicale introflessa; indolente alla palpazione, trattabile; fegato non aumentato di volume nè di consistenza; milza debordante dall'arcata costale di due dita.

8 maggio. - *Orine:* reazione acida; peso specifico 1027; albumina assente; glucosio e sangue assenti; urobilina in forte quantità.

Glicemia a digiuno ,098 ‰.
» alimentare, mezz'ora dopo l'ingestione di 100 gr. di glucosio 1,12 ‰.
» dopo un'ora 1,22 ‰.
» dopo due ore 1,12 ‰.
» dopo quattro ore 0,86 ‰.
Globuli rossi 3.000.000.
Globuli bianchi 7.600.
Emoglobina 43 %.
Valore globulare 0,70.

Formula leucocitaria: mielociti 1 %; metamielociti neutrofili 1,5 %, neutrofili 70 %, eosinofili 2,5 %, basofili 0,5 %, linfociti 18 %, monociti 6 %, linfociti leucocitoidi 0,5 %.

Sangue: Wassermann negativa. Bilirubina nel siero: reazione indiretta ritardata.

Calcio nel siero mmgr. 11,22 %, potassio mmgr. 34,08 %, Sodio mmgr. 489 %.

Feci: ben colorate, poltacee; assenza di elminti e di uova.

11 maggio: persiste l'urobilina nelle orine.

Formula leucocitaria: metamielociti neutrofili 2 %, neutrofili 53,5 %, eosinofili 6 %, basofili 0,5 %, linfociti 34,5 %, monociti 3,5 %.

14 maggio. - *Sangue:*
Globuli rossi 3.250.000.
Globuli bianchi 7.200.
Emoglobina 53.
Valore globulare 0,80.

Formula leucocitaria: neutrofili 70 %, eosinofili 7 %, linfociti 18 %, monociti 5 %.

Negli strisci colorati non si rilevano forme immature della serie rossa e bianca.

Il giorno 17 il paziente ha un leggero brivido cui fa seguito un rialzo termico di 38.2.

Nello striscio colorato fu trovato il parassita della terzana semplice.

La formula leucocitaria ha dato: neutrofili 63 %, linfociti 23 %, eosinofili 6 %, monociti 8 %.

Il giorno successivo l'ammalato lascia volontariamente la clinica

Forma grave

Osservazione IV. — S. F., di anni 22, contadino, da Sassari (emoglobinuria da ingestione).

Non sa dire se qualcuno della famiglia abbia qualche volta sofferto di favismo.

Il paziente in passato è stato bene sino all'età di 15 anni, allorquando contrasse infezione maalrica che curò ben presto con chinino tanto che gli accessi febbrili non si sono più presentati.

Il 21 aprile 1926 in pieno benessere, nella mattinata mangiò fave fresche crude: alla sera venne còlto improvvisamente da stordimento, cefalea, nausea, vomiti biliari, senso di stroncatura agli arti, cui fece seguito brivido e poi febbre elevata, mentre che i tegumenti divennero assai pallidi. Nella notte emise scarse orine bruno-nerastre.

Esame obbiettivo (giorno 22). - L'ammalato presenta uno stato di profondo abbandono; sensorio integro; segni di anemia acuta ed itterizia manifesta ma non accentuata. Polso piccolo frequente (130), ritmico: temperatura 38,7.

Capo: nulla di speciale all'esame del cranio e della faccia, della vista, del naso, della bocca e dell'udito.

Torace: a carico dell'apparato respiratorio non è dato rilevare alcun fatto patologico. *Cuore* nei limiti; toni puri su tutti i focolai ma un po' concitati. Pressione 105 al Rivarocci.

Addome: si presenta trattabile, indolente.

Il *fegato* deborda di due dita dall'arcata costale sull'emiclaveare prolungata ed è dolente alla palpazione.

La *milza,* il cui polo inferiore deborda di circa tre dita, si presenta diminuita di consistenza ed un po' dolente.

Orine: persiste l'emoglobinuria; reazione debolmente acida; peso specifico 1018; albumina 1 ‰; glucosio assente; indacano presente.

Le *feci* sono fetide, ipercolorate ed iperbiliniche.

Sangue (giorno 22):

Wassermann negativa.
Glicemia 1,15 ‰.
Colesterina 1 ‰.
Globuli rossi 1.600.000.
Globuli bianchi 15.300.
Emoglobina 18 %.
Valore globulare 0,50.
Piastrine in notevole aumento.

Anisocitosi per microcitemia prevalente, abbondante sostanza granulo-filamentosa, policromatofilia spiccata, eritroblasti orto- e policromatici, rarissimi eritroblasti basofili.

Formula leucocitaria: neutrofili 72 %, linfociti 19,5 %, eosinofili 4,5 %, monociti 3 %, basofili 1 %.

Qualche metamielocita neutrofilo, scarse cellule di Rieder e di Turk.

L'emoglobinuria cessa la mattina del 23 aprile, dopo di che nelle orine persiste abbondante l'urobilina.

Le condizioni dell'ammalato vanno gradatamente migliorando; il 24 è apirettico e tale permane in seguito.

Il 26 aprile: Globuli rossi 2.250.000.
Globuli bianchi 10.500.
Emoglobina 32 %.
Valore globulare 0,71.

Anisocitosi, policromatofilia, eritroblasti orto- e policromatici, rarissimi eritroblasti basofili.

Formula leucocitaria: neutrofili 54 %, linfociti 36 %, eosinofili 5 %, monociti 5 %. Rarissimi metamielociti neutrofili.

Le condizioni dell'ammalato progrediscono nel loro miglioramento tanto che ben presto gli permettono di lasciare il letto.

3 maggio: Globuli rossi 3.760.000.
Globuli bianchi 7.200.
Emoglobina 65 %.
Valore globulare 0,86.
Piastrine corrispondenti alla norma.

Negli strisci colorati non è dato rilevare alcuna forma immatura della serie rossa e bianca.

Formula leucocitaria: neutrofili 70 %, linfociti 22 %, eosinofili 3 %, monociti 3 %, basofili 2 %.

Osservazione V. — G. S. di N. N., di anni 25, celibe, carrettiere (emoglobinuria da inalazione).

Nulla sa dire del passato familiare e personale; dice di essere stato sempre in buono stato di salute fino ai 15 anni, allorquando ammalò di pleurite essudativa sinistra, per cui gli fu praticata una toracentesi, con guarigione dopo circa un mese.

Nega lues e malattie veneree; non ebbe mai febbri malariche. Da parecchi anni non prende chinino.

Fa il carrettiere ed ha sempre fatto alimentazione mista. Modico bevitore e fumatore.

Il paziente mangiò fave fresche lo scorso anno senza disturbi.

Nel 1926 ne mangiò solo il giorno 11 maggio.

Il giorno 13 al mattino si trattenne, per ragioni di mestiere, per circa mezz'ora in un campo di fave, molte delle quali presentavano ancora i fiori. Ben presto cominciò a notare cefalea, malessere generale, senso di rottura alle estremità e ripetuti brividi. Contrariamente

al solito, avvertiva debolezza per il lavoro. L'orina la sera stessa cominciò ad assumere una colorazione molto bruna e contemporaneamente, o forse anche prima dai compagni di lavoro, venne rilevata una tinta lievemente giallognola ai tegumenti. La tinta giallastra è andata accentuandosi il sabato e la domenica .Dal sabato sera tenne il letto fino al pomeriggio della domenica, ma alzatosi, dopo poche ore fu costretto a riprendere il letto. Pare che nelle giornate di sabato e domenica abbia avuto dei rialzi termici che però non vennero controllati.

Si presenta all'ambulatorio della Clinica accusando malessere generale, debolezza, impossibilità al lavoro, cefalea, inappetenza. Alvo e diuresi normali. Viene ricoverato.

Esame obbiettivo. - Costituzione robusta, stato generale buono, indifferente il decubito; l'espressione del volto non presenta nulla di caratteristico.

Temperatura 37,3, polso 80, respiro 28, pressione 112.

Cute lievemente subitterica, pallida, elastica, tessuto adiposo sottocutaneo conservato, scheletro ben conformato. Masse muscolari ben sviluppate toniche e trofiche. Nulla alle articolazioni.

All'esame del capo che è mobile in tutti i sensi, ed i movimenti non risvegliano dolore, non si notano speciali alterazioni.

Nulla a carico degli occhi. Tinta subitterica alle congiuntive, pupille uguali e ben reagenti alla luce ed all'accomodazione. Mucosa orale un po' pallida, lingua impaniata alla base.

Nulla di patologico a carico del *collo,* del *torace* e dell'*apparato respiratorio; cuore* nei limiti, toni cardiaci ritmici, distinti su tutti i focolai di ascoltazione.

Il *fegato* che deborda dall'arco costale di un dito trasverso sul prolungamento dell'emiclaveare, è dolente alla pressione. *Milza* anche essa debordante di un dito dall'arcata costale.

Orine: peso specifico 1023; reazione acida; albumina, pigmenti ematici, glucosio assenti; urobilina in quantità notevole. Nulla di patologico all'esame microscopico.

Feci (19 maggio), composte, ipercromiche; sangue occulto assente, assenza di muco; assenza di parassiti intestinali e di uova di elminti.

Sangue (16 maggio):
Glicemia a digiuno 0,97 ‰.
Reazione di Wassermann positiva.
Bilirubinemia: reazione indiretta ritardata.
Globuli rossi 1.750.000.
Globuli bianchi 10.200.
Emoglobina 32 %.
Valore globulare 0,94.
Piastrine 450.000.

Formula leucocitaria: neutrofili 77 %, linfociti 15 %, eosinofili 5 %, monociti 3 %.

Anisocitosi, spiccata policromatofilia, eritrociti policromatici, rari

eritroblasti ortocromatici e basofili; qualche metamielocita neutrofilo, rarissimi mielociti neutrofili.

Resistenza globulare aumentata.

18 maggio: Globuli rossi 2.100.000.
Globuli bianchi 8.100.
Emoglobina 41 %.
Valore globulare 0,97.

Formula leucocitaria: neutrofili 72 %, linfociti 20 %, eosinofili 5 %, monociti 3 %.

19 maggio. Formula leucocitaria: neutrofili 66 %, linfociti 27 %, eosinofili 4 %, monociti 3 %.

20 maggio. Formula leucocitaria: neutrofili 59 %, linfociti 36 %, eosinofili 5 %.

21 maggio. Formula leucocitaria: neutrofili 57 %, linfociti 33 %, eosinofili 7 %, monociti 3 %.

23 maggio: Globuli rossi 2.550.000.
Globuli bianchi 7.400.
Emoglobina 50 %.
Valore globulare 0,88.
Piastrine 320.000.

Formula leucocitaria: neutrofili 67 %, linfociti 23 %, eosinofili 5 %, monociti 5 %.

Negli strisci colorati qualche eritroblasta ortocromatico e basofilo; rari metamielociti neutrofili.

Il paziente, non volendosi più trattenere in clinica, fu dimesso il 23 maggio.

Osservazione VI. — S. F., di anni 3, da Sassari (emoglobinuria da ingestione).

Dall'anamnesi familiare si sa che la nonna paterna ha sofferto per molti anni di favismo da ingestione; il padre del piccolo paziente, una zia, ed un fratello soffrono tuttora di favismo da inalazione.

Il bambino, che è nato a termine ed ebbe allattamento materno e normali i primi atti fisiologici, non ha ancora sofferto di malattie dell'infanzia nè di alcuna malattia prima dell'attuale.

Il 24 aprile 1926, stando in pieno benessere, mangiò nell'orto di casa fave fresche crude; a distanza di alcune ore ebbe improvvisamente vomito alimentare e poi biliare, scariche diarroiche fetide e poi mucose, astenia profondissima; pallore marcato poi brivido e febbre che raggiunse rapidamente i 39,5, le orine emesse erano molto scarse e bruno-nerastre.

Esame obbiettivo. - Vedo il bambino in uno stato soporoso; non risponde alle domande che gli vengono rivolte; è polipnoico con polso frequentissimo (155), ritmico, piccolo. Colorito della cute e delle mucose visibili intensamente pallido. Non vi sono segni di edemi e lo stato di

nutrizione è buono; le masse muscolari ipotoniche; il pannicolo adiposo ben conservato; nessuna alterazione a carico dello scheletro.

Pupille uguali, un po' midriatiche, ben reagenti alla luce. Nulla di patologico si osserva ad un esame sommario dell'*apparato respiratorio*. *Cuore* nei limiti con toni frequenti e concitati ma ritmici e distinti.

L'*addome* è trattabile, non presenta resistenze abnormi.

Il *fegato* deborda di due dita dall'arco costale sull'emiclaveare prolungata. La *milza*, anch'essa aumentata di volume, deborda col polo inferiore di due dita trasverse dall'arco costale, appare diminuita di consistenza ed a superficie liscia.

Sensibilità superficiale e profonda conservata.

Decorso. - Dalla sera del 24 alla mattina del 25 ha persistito uno stato soporoso interrotto da vomiti e da scariche diarroiche. La temperatura si è mantenuta sempre elevata. Ha presentato anche qualche momento di agitazione nervosa con scosse convulsive e tremori.

Per tutta la giornata ha perduto orine e feci. Il polso si è mantenuto frequentissimo e piccolo; fegato e milza notevolmente aumentati di volume.

Il 26 mattina apparve più tranquillo, ha già riacquistato la coscienza; le orine emesse verso le ore 10 non presentarono più sangue. Il pallore si mantenne intenso accompagnato da uno stato di subittero. Polso sempre frequente, ma più valido. La curva termica oscillante fra il 38 e il 39 si è abbassata notevolmente ed il 27 è entrato in apiressia.

L'appetito si risvegliò vivacissimo ed anche le condizioni generali andarono notevolmente migliorando. Il fegato e la milza si ridussero gradatamente di volume.

Esami collaterali. - *Orine* (24 aprile) di color bruno-nerastro per emoglobina disciolta, assenza di zucchero. Albumina 1,5 ‰.

26 aprile: tracce di albumina, urobilina in grandissima quantità.

28 aprile: ancora urobilina, assenza di albumina.

30 aprile: nelle orine ancora urobilina in piccola qauntità.

2 maggio: urobilina, albumina, glucosio assenti.

Feci (26 aprile): ipercromiche, stercobiliniche, ricche di muco, non parassiti intestinali, nè uova di elminti.

24 aprile: Resistenza globulare lievemente diminuita.

Sangue (25 aprile):

Globuli rossi 1.150.000.
Globuli bianchi 32.400.
Emoglobina 15 %.
Valore globulare 0,65.
Piastrine in notevole aumento.

Anisocitosi, policromatofilia specie azzurrofila, eritrociti con granulazioni basofile, eritroblasti orto-policromatici, rarissimi i basofili.

Formula leucocitaria: neutrofili 82 %, linfociti 11 %, eosinofili 5 %, monociti 2 %.

Metamielociti neutrofili, qualche cellula di Rieder e di Turk.

26 aprile: i globuli rossi e i globuli bianchi presentano le stesse modificazioni morfologiche del precedente esame. Formula leucocitaria: neutrofili 78 %, linfociti 15 %, eosinofili 5 %, monociti 2 %.

27 aprile. Formula leucocitaria: neutrofili 55 %, linfociti 34 %, eosinofili 7 %, monociti 4 %.

28 aprile. Formula leucocitaria: neutrofili 34 %, linfociti 51 %, eosinofili 12 %, monociti 3 %.

29 aprile: Globuli rossi 2.450.000.
Globuli bianchi 12.700.
Emoglobina 35 %.
Valore globulare 0,75.
Piastrine come di norma.

Anisocitosi, rari eritroblasti ortocromatici, rarissimi gli eritroblasti basofili e i metamielociti neutrofili.

Formula leucocitaria: neutrofili 48 %, linfociti 31 %, eosinofili 17 %, monociti 4 %.

30 aprile. Formula leucocitaria: neutrofili 62 %, linfociti 26 %, eosinofili 7 %, monociti 5 %.

1° maggio. Formula leucocitaria: neutrofili 68 %, linfociti 24 %, eosinofili 4 %, monociti 3 %, basofili 1 %.

4 maggio: Globuli rossi 3.900.000.
Globuli bianchi 8.100.
Emoglobina 70 %.
Valore globulare 0,89.

Piastrine come di norma.

Formula leucocitaria: neutrofili 72 %, linfociti 22 %, eosinofili 3 %, monociti 2 %, basofili 1 %.

Nessuna forma immatura a carico della serie rossa e bianca.

Osservazione VII. — A. S. di Giuseppino, di anni 6, da Sorso (emoglobinuria da ingestione).

Nulla si sa del gentilizio.

Il bambino ebbe allattamento materno, normali i primi atti fisiologici. Non si sa se abbia sofferto malattie della prima infanzia o abbia sofferto malattie degne di nota prima dell'attuale. L'anno scorso il bambino ingerì fave fresche crude cucinate senza averne avuto alcun disturbo.

Il piccolo paziente la mattina del 29 aprile 1927 mangiò fave fresche crude; la sera fu colto improvvisamente da prostazione notevole, vomito, brivido, e poi febbre elevata; le orine emesse a breve distanza, molto scarse, erano bruno nerastre; apparve subito abbattuto, parlava raramente e la sera tardi presentò uno stato quasi soporoso.

Tali condizioni si mantennero invariate tutto il 30 aprile. Il 1° maggio, per consiglio del medico, si presentò in clinica ove venne ricoverato.

Esame obbiettivo. - All'ingresso è molto depresso, polipnoico, polso frequente (130), ritmico, con cute elastica, senza edemi; stato di nutrizione discreto.

Temperatura 38; respiro 30; pressione 110 al Riva rocci.

Scheletro ben conformato, articolazioni integre, muscoli ben conservati ma notevolmente ipotonici.

Capo: è mobile e non presenta dolorabilità. Globi oculari mobili, stato della congiuntiva pallido con lieve tinta itterica. Pupille uguali e reagenti bene alla luce ed all'accomodazione. Nulla a carico della bocca, della lingua, dei denti e della retrobocca.

Torace: nulla di speciale a carico del torace, che è simmetrico, nè a carico dell'apparato respiratorio.

Cuore: nei limiti, toni frequenti e concitati, ritmici, distinti.

Addome: è simmetrico, trattabile, indolente alla palpazione, non presenta resistenze abnormi e dà suono timpanico ovunque.

Il *fegato* alla palpazione presenta la superficie libera liscia e la consistenza diminuita; il suo margine inferiore che è liscio abbandona l'arcata costale di circa due dita trasverse lungo l'emiclaveare prolungata. Il limite di ottusità superiore è sulla sesta costa lungo l'emiclaveare. Il polo inferiore della *milza* deborda dall'arco costale di due dita trasverse ed alla palpazione si presenta liscia e diminuita di consistenza. Il polo superiore arriva all'ottava costa lungo l'ascellare posteriore; anteriormente il margine è tra l'ascellare media e l'anteriore.

La coscienza è integra; torpido il riflesso patellare.

Decorso. - 1°maggio: temperatura 38 alle ore 18.

Il 2 maggio la cute presentava un ittero più manifesto. Le orine ancora scarse divennero più chiare, ma persistette il reperto obbiettivo del giorno precedente a carico del cuore, del fegato e della milza.

Persistette ancora per qualche giorno pallore dei tegumenti con subittero, oliguria, mentre si ebbe miglioramento nelle condizioni generali. Il polso ancora frequente, ma più valido.

Fegato e milza sempre aumentati di volume.

Nei giorni successivi essendosi risvegliato l'appetito e pur persistendo il pallore e l'oliguria, le condizioni generali migliorarono notevolmente.

Il giorno 13 maggio lascia volontariamente la Clinica in discrete condizioni.

Esami collaterali.

Orine: 1° maggio, color bruno nerastre, reazione leggermente acida, peso specifico 1018, albumina 1,50 ‰, zucchero e acetone assenti, sangue, per emoglobina disciolta, in notevole quantità. Al sedimento fini garnuli rinfrangenti, foggiati a cilindri.

2 maggio: tracce di albumina, assenza di sangue, in notevole quantità l'urobilina.

8 maggio: non vi è albumina, nè zucchero, urobilina presente ma scarsa, nulla nel sedimento.

Esame di sangue: 1° maggio: Glicemia a digiuno 1,72 ‰. Reazione di Wassermann negativa. Prove di Vanden Bergh sul siero: reazione diretta positiva difasica. Reazione indiretta positiva.

Colesterina 1,10 ‰, calcio mmgrm. 10,7.
Globuli rossi 2.100.000.
Globuli bianchi 27.000.
Emoglobina 27 %.
Valore globulare 0,64.
Piastrine 950.000.

Anisocitosi per prevalente microcitemia; abbondante sostanza granulo filamentosa, policromatofilia specie azzurrofila, eritroblasti orto, policromatici e basofili.

Formula leucocitaria: neutrofifili 80 %, linfociti 14 %, eosinofili 3 %, monociti 3 %.

Rari mielociti neutrofili; metamielociti neutrofili in discreto numero; qualche cellula di Rieder e di Turk.

2 maggio: formula leucocitaria; neutrofili 73 %, linfociti 22 %, eosinofili 3 %, monocitosi 2 %.

4 maggio: Globuli rossi 2.150.000.
Globuli bianchi 19.000.
Emoglobina 30 %.

Formula leococitaria: neutrofili 68 %, linfociti 24 %, eosinofili 5 %, monociti 3 %.

6 maggio: Formula leucocitaria: neutrofili 56 %, linfocitosi 33 %, eosinofili 8 %, monociti 3 %.

7 maggio: Globuli rossi 2.800.000.
Globuli bianchi 10.000.
Emoglobina 35 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 40 %, linfociti 41 % eosinofili 10 %, monociti 9 %.

9 maggio: Formula leucocitaria: neutrofili 51 %, linfociti 29 %, eosinofili 15 %, monociti 3 %.

12 maggio: Globuli rossi 3.100.000.
Globuli bianchi 6.600.
Emoglobina 43 %.
Valore globulare 0,71.
Piastrine 350.000.

Formula leucocitaria: neutrofili 60 %, linfociti 27 %, eosinofili 9 %, monociti 4 %.

Anisociatosi, rarissimi eritroblasti ortocromatici e basofili, rari metamielociti neutrofili.

Osservazione VIII. - A. M., di mesi 14, da Sassari (emoglobinuria da ingestione).

Dall'anamnesi familiare si sa che la madre del paziente da piccola ha sofferto varie volte di favismo, che una sorella della madre e un nipote soffrono di favismo da inalazione.

Il bambino è ancora nel periodo di allattamento materno. Il 20 aprile 1927 egli mangiò alcuni chicchi di fave fresche senza risentirne alcun disturbo. L'8 maggio e cioè dopo una quindicina di giorni, ne mangiò ancora verso le undici antimeridiane, poi consumò regolarmente i pasti ed alla sera fu messo a letto presto senza che i famliari notassero nulla di normale. Nella notte fu colto da vomito e scariche diarroiche, brivido intenso, febbre elevata, stato soporoso, il mattino successivo nel toglierlo da letto la madre notò pallore estremo della cute e le orine emesse erano color sangue. Da allora il bambino dimostrò notevole prostrazione di forze.

Viene portato in clinica il 10 maggio cioè 24 ore dopo che i parenti si accorsero dello stato morboso.

Esame obbiettivo. - Il piccolo paziente ha l'aspetto sofferente, sonnolento, polipnoico. Cute intensamente pallida, subitterica, più evidente tale colorazione alla congiuntive. Non si apprezzano segni di edemi. Polso frequente (140) e piccolo. Temperatura 37,6. Stato di nutrizione discreto. Nulla di patologico si rileva con l'esame dell'apparato respiratorio. Ha notevole tachicardia ma i toni sono netti e ritmici. Vi è un modesto ingrandimento del fegato mentre la milza è notevolmente aumentata di volume.

Orine: esaminate a distanza di 3 giorni dall'inizio della malattia contengono tracce di albumina, urobilina in forte quantità.

Feci: ipercromiche.

Sangue: Globuli rossi 1.000.000.
Globuli bianchi 28.800.
Emoglobina non dosabile al Sahli.
Piastrine 900.000.

Anisocitosi, abbondante policromatofilia, numerosi globuli con sostanza granulo filamentosa, eritroblasti orto e policromatici in discreto numero, rari i basofili.

Mielociti e metamielociti neutrofili in numero discreto, rare cellule di Rieder e di Turk.

Formula leucocitaria: neutrofili 68 %, linfociti 27 %, eosinofili 4 %, monociti 1 %.

12 maggio: formula leucocitaria: neutrofili 45 %, linfociti 49 %, eosinofili 4 %, monociti 2 %.

Le condizioni sono migliorate ed è senza febbre; il polso si mantiene ancora frequente, fegato e milza pur ridotti di volume sono ancora ingranditi.

Persiste urobilina e ipercromia fecale.

Il 2 giugno il sangue presenta 9 % di eosinofili pur essendo morfologicamente ritornato alla norma.

Osservazione IX. - P. A., di Giovanni, di anni 7, da Sassari (emoglobinuria da ingestione e da inalazione).

Dall'anamnesi familiare risulta che la nonna paterna e un fratello del padre hanno sofferto di favismo. Il padre e la madre non ebbero mai disturbi nè da ingestione nè da inalazione di tale leguminosa.

Negli anni precedenti il bambino presentò disturbi da inalazione caratterizzati da color giallo della cute ma sopratutto delle congiuntive, stanchezza, stroncatura agli arti, orine rosse tutte le volte che si recava in campagna. Sino a quest'anno non mangiò mai fave fresche.

Il 16 aprile 1928 essendosi recato in campagna con alcuni familiari mangiò fave fresche crude; durante la notte non ebbe disturbi ma l'indomani fu colto improvvisamente da vomiti alimentari e poi biliari, con dolori intestinali intensi, prostrazione notevole e conseguente deliquio, pallore intenso, tachicardia notevole; sopravvenne febbre che ben presto raggiunse i 39,5 preceduta da brivido. Dopo alcune ore emise scarse orine che erano rosso nerastre. Chiamato un medico ed avendo constatato lo stato grave del malato, con polso piccole e frequentissimo ricorse ai soliti cardiocinetici.

Esame obbiettivo. - Ho visitato il piccolo paziente il giorno successivo (18 aprile). Presentava segni di anemia acuta con leggera tinta itterica delle congiuntive; polipnea; polso piccolo e frequente (140 pulsazioni).

Decubito supino, espressione del volto notevolmente sofferente.

Stato di nutrizione buono; masse muscolari discrete ma ipotoniche. Pannicolo adiposo ben conservato. Scheletro ben conformato. Micropoliadenia diffusa nei vari distretti linfatici accessibili alla palpazione.

Capo: il capo che è mobile non presenta alcuna dolorabilità ai movimenti attivi e passivi. Globi oculari mobili; pupille reagenti alla luce e all'accomodazione; stato della congiuntiva molto pallido, e subitterico.

Nulla a carico della bocca e della retrobocca.

Torace: nulla si rileva di patologico ad un esame sommario dell'*apparato respiratorio.* Il *cuore* trovasi nei limiti normali; toni netti, ritmici, distinti ma concitati.

Addome: l'addome che è simmetrico, indolente alla palpazione, non presenta resistenze abnormi.

Il *fegato* è dolente ed aumentato di volume. Il polo inferiore della *milza* deborda di due dita trasverse dall'arcata costale.

Coscienza integra, sensibilità conservata, riflessi superficiali e profondi conservati.

Decorso: il giorno 18 le condizioni sono rimaste invariate. La temperatura si è mantenuta elevata ed il piccolo paziente è stato tormentato dalla sete e dalla diarrea. Oliguria con emoglobinuria. Il giorno successivo nella mattinata le orine apparvero più chiare e di sera non

presentarono pigmenti ematici. Il bambino ciò nonostante parve molto abbattuto e l'ittero era più manifesto.

Polso frequente, piccolo, tachicardia, polipnea, fegato e milza aumentati di volume e dolenti.

Il giorno 20 entrato in apiressia dimostrò vivacità di espressione e riprese in parte l'alimentazione. Polso sempre frequente ma abbastanza valido; scomparsa la diarrea.

Il 21 il piccolo paziente presentò segni di leggero benessere.

Il 22 ebbe un notevole risveglio dell'appetito e un notevole miglioramento nello stato generale; l'ammalato disse di sentirsi già bene, infatti si nutrì discretamente.

Il 23 senso di benessere; continua l'apiressia, il polso è valido, poco frequente. Nei giorni successivi le condizioni generali andarono rapidamente migliorando.

Esami collaterali.

Orine (18 aprile): color bruno-nerastre, reazione debolmente acida, 1 ‰ di albumina, glucosio assente.

19 aprile: assenza di sangue, tracce di albumina, glucosio assente, urobilina in grandissima quantità.

22 aprile: persiste l'urobilina.

26 aprile: presente ancora l'urobilina.

Feci: semiliquide, iperbiliniche, assenza di sangue, di parassiti intestinali e di uova di elminti.

Sangue (18 aprile): Wassermann e Sachs-Georgi negative.
Glicemia a digiuno 1,63.
Globuli rossi 1.350.000.
Globuli bianchi 29.200.
Emoglobina 16 %.
Valore globulare 0,59.
Piastrine notevolmente aumentate.

Negli strisci colorati anisocitosi, policromatofilia spiccata, eritroblasti orto e policromatici, rari normoblasti. Qualche cellula di Rieder e di Turk.

Formula leucocitaria: promielocita neutrofilo 1 %, mielociti neutrofili 4 %, metamielociti neutrofili 6 %, granulociti neutrofili 76 %, linfociti 10 %, eosinofili 1 %, monociti 3 %.

20 aprile: formula leucocitaria: mielocita neutrofili 1 %, metamielociti 4 %, granulociti neutrofili 70 %, linfociti 15 %, eosinofili 3 %, monociti 7 %.

22 aprile: Globuli rossi 1.700.000.
Globuli bianchi 21.000.
Emoglobina 23 %.
Valore globulare 0,67.

Formula leucocitaria: metamielociti neutrofili 5 %, granulociti neutrofili 62 %, linfotici 24 %, eosinofili 7 %, monociti 2 %.

Sempre spiccata la policromatofilia; eritroblasti orto e policromatici in discreto numero, rari normoblasti.

24 aprile: formula leucocitaria: neutrofili 51 %, linfociti 36 %, eosinofili 10 %, moniciti 3 %.

26 aprile: Globuli rossi 2.250.000.
Globuli bianchi 15.100.
Emoglobina 34 %
Valore globulare 0,70.

Formula leucocitaria: neutrofili 38 %, linfociti 46 %, eosinofili 10 %, monociti 6 %.

Negli strisci colorati a secco scarsissimi segni di reazione midollare.

30 aprile: Globuli rossi 2.700.000.
Globuli bianchi 9.200.
Emoglobina 44 %.
Valore globulare 0,75.

Formula leucocitaria: neutrofili 50 %, linfociti 27 %, eosinofili 16 %, monociti 7 %.

Nessun segno di reazione midollare negli strisci colorati col May-Grunwald-Giemsa.

5 maggio: Globuli rossi 3.200.000.
Globuli bianchi 7.200.
Emoglobina 55 %.
Valore globulare 0,86.

Formula leucocitaria: neutrofili 66 %, linfociti 21 %, eosinofili 10 %. monociti 3 %.

15 maggio: Globuli rossi 3.900.000.
Globuli bianchi 7.000.
Emoglobina 75 %.
Valore globulare 0,96.

Formula leucocitaria: neutrofili 65 %, linfociti 25 %, eosinofili 6 %, monociti 4 %.

Osservazione X. - M. A., di Salvatore, di anni 3, da Mara (emoglobinuria da ingestione).

Pare che la madre abbia sofferto di favismo nell'infanzia.

E' nato da parto a termine, ebbe allattamento materno, normali i primi atti fisiologici. Non ha mai sofferto forme esantematiche. Non ebbe malaria.

L'anno scorso nel maggio ha sofferto di favismo (forma ittero emoglobinurica) probabilmente per inalazione dei fiori, non si sa però se contemporaneamente abbia mangiato fave fresche. Si è potuto assodare che ebbe una forma grave di emoglobinuria con anemia intensa.

L'emoglobinuria durò due giorni ed il quadro anemico si mantenne per circa 20 giorni con i soliti disturbi.

Quest'anno (1928) il giorno 9 maggio per aver ingerito alcuni chicchi di fave fresche crude ebbe il giorno stesso crampi allo stomaco, vomiti, diarrea, brividi con febbre elevata, emoglobinuria, ittero, anemia. L'emoglobinuria durò due giorni.

Entra in Clinica presentando segni di anemia e subittero.

Esame obbiettivo. - È apirettico. Sensorio integro, decubito indifferente.

Cute e mucose visibili pallide; non esistono segni di edemi e nulla di speciale vi è da rilevare a carico della cute e degli annessi cutanei; masse muscolari e pannicolo adiposo in buono stato di conservazione; scheletro ben conformato.

Capo: nulla è dato rilevare a carico del capo e a carico della faccia; globi oculari mobili, pupille uguali e bene reagenti alla luce ed all'accomodazione; lingua detersa; nulla a carico della bocca e retrobocca.

Nulla a carico del collo.

Torace: ben conformato, non esistono asimmetrie, nulla a carico dell'*apparato respiratorio.*

Cuore: nei limiti, toni netti e distinti, senza rumori aggiunti.

Addome: trattabile, indolente.

Fegato: nei limiti; *milza* debordante di un dito dall'arco costale.

Esami collaterali.

Orine: reazione acida, peso specifico 1016; urobilina in quantità rilevante, assenza di albumina e di glucosio.

Feci: iperbiliniche non elminti nè uova di elminti.

Sangue (15 maggio): Globuli rossi 2.850.000.
Globuli bianchi 8.200.
Emoglobina 50 %.
Valore globulare 0,90.

Formula leucocitaria: neutrofili 50 %, linfociti 32 %, eosinofili 12 %, monociti 6 %.

Lieve anisocitosi, policromatofilia discreta, eritroblasti ortocromatici, rarissimi eritroblasti basofili, qualche metamielocita neutrofilo.

19 maggio: Globuli rossi 3.150.000.
Globuli bianchi 8.000.
Emoglobina 55 %.
Valore globulare 0,87.

Formula leucocitaria: neutrofili 58 %, linfociti 27 %, eosinofili 10 %, monociti 5 %.

Osservazione XI. - Lig. Giov., di anni 4, da Mara (emoglobinuria da inalazione e da ingestione).

La madre soffre tutti gli anni di favismo da inalazione con disturbi caratterizzati da stordimento, malessere generale, stroncatura agli arti,

nausea; non si è accorta mai di aver avuto emoglobinuria, nè ha mai mangiato fave fresche.

Il bambino è nato da parto a termine, ebbe allattamento materno, normali i primi atti fisiologici.

L'anno scorso (1927) sofferse di una forma grave di favismo con emoglobinuria e anemia intensa, pare in seguito ad inalazione. E mentre l'emoglobinuria scomparve dopo due giorni, l'anemia perdurò oltre 15 giorni.

Quest'anno l'undici o il dodici di maggio (non sa precisare il giorno), in seguito ad ingestione di alcuni chicchi crudi di fave il quadro morboso si presentò quasi improvvisamente e sopratutto caratterizzato da malessere generale, abbattimento, stroncatura agli arti, vomiti, diarrea abbondante. Non si sa se abbia avuto febbre. Le orine divennero oscure color sangue, ma non come l'anno precedente.

Entra in clinica cinque giorni dopo l'inizio del quadro morboso con lieve ittero e segni di anemia.

Esame abbiettivo. - È apirettico-sensorio integro, decubito indifferente. Polso ritmico, uguale, valido. Pressione 105. Cute e mucose visibili pallide, non esistono edemi.

Masse muscolari e pannicolo adiposo in buono stato di conservazione. Scheletro ben conformato.

Capo: nulla a carico del capo, che è mobile e i movimenti non risvegliano alcun dolore, nè a carico del cranio e della faccia; globi oculari mobili, pupille uguali e reagenti alla luce ed all'accomodazione; lingua detersa; nulla a carico della bocca e retrobocca.

Nulla a carico del collo.

Torace simmetrico, ben conformato, escursioni ampie, fremito vocale tattile normale, non punti dolorosi nel torace. Suono di percussione chiaro polmonare, spazi complementari liberi, apici alla prominente, margini inferiori al non spazio intercostale, respiro puerile.

Cuore nei limiti, toni puri, ritmici.

Addome globoso, trattabile, indolente.

Fegato nei limiti; milza debordante dall'arco costale di un dito traverso.

Esami collaterali.

Orine: reazione acida, peso specifico 1020, urobilina in discreta quantità; assenti l'albumina, il glucosio e i pigmenti ematici.

Feci: ben colorate, non elminti nè uova di parassiti intestinali.

Sangue (16 maggio): Globuli rossi 3.000.000.
Globuli bianchi 8.000.
Emoglobina 60 %.
Valore globulare 1.

Formula leucocitaria: neutrofili 37 %, linfociti 51 %, eosinofili 6 %, monociti 6 %.

19 maggio: Globuli rossi 3.400.000.
Globuli bianchi 7.300.
Emoglobina 65 %.
Valore globulare 1.

Formula leucocitaria: neutrofili 45 %, linfociti 42 %, eosinofili 8 %, monociti 5 %.

Osservazione XII. - L. A., di anni 5, da Sassari (favismo da ingestione e da inalazione).

La madre del piccolo paziente pare abbia sofferto nei primi anni di età di emoglobinuria da favismo.

Giunta a maggiore età ricorda benissimo di aver mangiato fave fresche crude e cotte senza averne avuto disturbi di sorta. Ne mangiò durante la gravidanza del paziente.

Il bambino ha un fratello e due sorelle che hanno sofferto di emoglobinuria da fave.

La prima volta che il piccino si ammalò di favismo aveva sei mesi, durante l'allattamento materno e la malattia ebbe inizio un giorno che la famiglia si recò in una campagna dove si trovavano fave fresche in fiore. Il paziente quel giorno fu colpito improvvisamente da vomiti, diarrea profusa, brivido con succesive elevazioni termiche, pallore. La sera tardi presentò emoglobinuria. Il bambino è stato grave per due giorni, ma dopo la scomparsa dell'emoglobinuria si rimise relativamente presto.

Da allora tutti gli anni ha sofferto di favismo o per ingestione o per inalazione.

Il 5 maggio 1928, mentre la madre preparava delle fave fresche per cucinarle, il bambino inavvertitamente ne mangiò alcuni chicchi. Dopo alcune ore fu preso da vomiti violenti e ripetuti, scariche diarroiche dapprima fetide e poi semiliquide miste ad abbondante muco. Divenuto subito dopo intensamente pallido ebbe brivido violento, febbre elevata (39,2) e poi tremore generalizzato cui fece seguito uno stato soporoso. Le orine emesse dopo alcune ore era scarsisime e bruno nerastre.

Esame obbiettivo. - Vedo il bambino la mattina successiva in uno stato di profondo abbandono con segni di anemia acuta e subittero.

Il polso è frequentissimo (150) piccolo, molle, ritmico. Polipnea accentuata. Temperatura 39,5.

Colorito della cute e mucose visibili intensamente pallide senza segno alcuno di edemi.

Contrasta con lo stato di notevole gravità, le condizioni di nutrizione buone.

Capo: nulla di particolare all'esame del cranio e della faccia. Pupille uguali e ben reagenti alla luce. Lingua pallida e patinosa.

Torace: l'esame sommario del torace e dell'*apparato respiratorio* non offre nessun dato patologico.

Il *cuore,* che è nei limiti normali, presenta toni ritmici, distinti ma molto concitati.

Addome: appare leggermente meteorico, non si presenta dolente alla palpazione.

Si riscontra un ingrandimento del *fegato* in quanto il bordo inferiore dista due dita traverse dall'arcata costale sull'emiclaveare prolungata.

La *milza* che è diminuita di consistenza ha il polo inferiore debordante di circa tre dita.

Decorso: il bambino che è in uno stato soporoso, di tanto in tanto emette un lamento. Questo stato persiste il 6 maggio, nel qual giorno l'ammalato perde orine e feci. Ancora intensa l'emoglobinuria; la temperatura è sempre alta ed il polso piccolo, molle e frequentissimo.

Il giorno 7 lo stato generale ha tendenza a migliorare con riacquisto della coscienza. Le orine della mattina pur essendo ancora rosse per emoglobina disciolta tendono a schiarirsi e la sera i pigmenti ematici sono assenti.

Il polso pur essendo ancora frequente diviene più valido. Il giorno successivo la temperatura scompare quasi completamente; lo stato generale migliora sensibilmente e il polso si fa meno frequente. Diuresi normale.

L'ammalato prende volontariamente il cibo. *Milza* e *fegato* ancora aumentati notevolmente di volume.

Il giorno 9 si ha apiressia completa ed il 10 il paziente mangia con appetito.

Esami collaterali.

Orine (16 maggio): color bruno nerastre, reazione debolmente acida, peso specifico 1020; albumina 1,50 %; glucosio assente.

8 maggio: ancora tracce di albumina; urobilina intensa.

10 maggio: persiste l'urobolina.

Feci (6 maggio): poltacce, semiliquide, iperbiliniche, presenza abbondante di muco.

Sangue: Wassermann negativa. Glicemia grm. 1,30 ‰, calcio mmgrm. 12,50 %, potassio mmgrm. 55,06 %, sodio mmgrm. 167,25 %, acido urico mmgrm. 1,67 %.

Globuli rossi 1.200.000.
Globuli bianchi 34.300.
Emoglobina 12 %.
Valore globulare 0,50.
Piastrine notevolmente aumentate.

Formula leucocitaria: promielociti neutrofili 2 %, mielociti neutrofili 3 %, metamielociti neutrofili 10 %, granulociti neutrofili 70 %, linfociti 10 %, eosinofili 1 %, monociti 4 %.

Negli strisci colorati col metodo di May-Grumwald-Giemsa riscontransi eritrociti con granulazioni basofile, eritroblasti policromatici; rari i basofili; cellule di Rieder e di Turk.

8 maggio, formula leucocitaria: neutrofili 74 %, linfociti 16 %, eosinofili 2 %, monociti 8 %.

9 maggio, formula leucocitaria: neutrofili 70 %, linfociti 22 %, eosinofili 5 %, monociti 3 %.

10 maggio: Globuli rossi 2.000.000.
Globuli bianchi 16.000.
Emoglobina 30 %.
Valore globulare 0,60.

Formula leucocitaria: mielociti neutrofili 2 %, metamielociti neutrofili 8 %, granulociti neutrofili 40 %, linfociti 33 %, eosinofili 12.%.

Anisocitosi, policromatofilia accentuatissima, eritroblasti orto, policromatici e basofili.

12 maggio, formula leucocitaria: neutrofili 37 %, linfociti 43 %, eosinofili 16 %, monociti 4 %.

14 maggio, formula leucocitaria: neutrofili 44 %, linfociti 29 %, eosinofili 21 %, monociti 6 %.

16 maggio: Globuli rossi 2.850.000.
Globuli bianchi 7.800.
Emoglobina 40 %.
Piastrine come di norma.

Formula leucocitaria: neutrofili 60 %, linfociti 23 %, eosinofili 13 %, monociti 4 %.

Non furono riscontrate forme immature della serie rossa e bianca.

12 maggio, formula leucocitaria: neutrofili 62 %, linfociti 21 %, eosinofili 12 %, monociti 5 %.

23 maggio: Globuli rossi 3.200.000.
Globuli bianchi 7.100.
Emoglobina 50 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 66 %, linfociti 20 %, oesinofili 8 %. monociti 6 %.

1° giugno: Globuli rossi 3.700.000.
Globuli bianchi 7.000.
Emoglobina 60 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 68 %, linfociti 21 %, eosinofili 5 %, monociti 6 %.

Il 15 maggio 1929 il bambino probabilmente in seguito ad ingestione di fave fresche crude fu colto da pallore improvviso, vomiti, diarrea, brivido, febbre, emoglobinuria.

Il 17 si presentava nella nostra clinica per essere ricoverato.

Esame obbiettivo. - Colorito anemico itterico. Sensorio integro. Polso piccolo (132). Temperatura 37,8. Pressione 100 al Riva Rocci.

Capo: mobile in tutti i sensi, globi oculari mobili, pupille uguali, ben reagenti alla luce ed all'accomodazione, lingua pallida e patinosa.

Torace: nulla di patologico a carico dell'*apparato respiratorio. Cuore* nei limiti; soffio in primo tempo su tutti i focolai di ascoltazione.

Addome: trattabile, indolente; *milza* e *fegato* aumentati di volume.

ESAMI COLLATERALI.

Orine: color giallo arancione, reazione acida, peso specifico 1022, albumina, pigmenti ematici, glucosio assenti; urobilina in gran quantità.

Feci: semi-liquide, iperbiliniche.

Sangue: Wassermann negativa. Reazione di Van den Bergh indiretta ritardata.

Glicemia 0,86 ‰, calcio mmgrm. 12,54, potassio mmgrm. 22,54, sodio mmgrm. 371,04, acido urico mmgrm. 1,72.

Globuli rossi 1.500.000.
Globuli bianchi 28.600.
Emoglobina 20 %.
Valore globulare 0,66.

Formula leucocitaria: mielociti neutrofili 3 %, metamielociti neutrofili 5 %, granulociti neutrofili 76 %, linfociti 12 %, eosinofili 2 %, monociti 3 %.

Negli strisci colorati anisocitosi, accentuata policromatofilia, reazione discreta midollare interessante la serie rossa e la serie bianca.

Le condizioni del paziente andarono rapidamente migliorando.

Fegato e milza aumentati di volume.

19 maggio, formula leucocitaria: neutrofili 79 %, linfociti 17 %, eosinofili 3 %, monociti 1 %.

21 maggio: Globuli rossi 2.150.000.
Globuli bianchi 2.150.000.
Emoglobina 30 %.
Valore globulare 0,69.

Formula leucocitaria: neutrofili 59 %, linfociti 32 %, eosinofili 4 %, monociti 5 %.

Discreta anisocitosi, policromatofilia, rarissimi eritroblasti, rari metamielociti neutrofili.

23 maggio, formula leucocitaria: neutrofili 58 %, linfociti 32 %, eosinofili 7 %, monociti 3 %.

24 maggio, formula leucocitaria: neutrofili 51 %, linfociti 41 %, eosinofili 5 %, monociti 3 %.

26 maggio: Globuli rossi 3.925.000.
Globuli bianchi 9.400.
Emoglobina 65 %.
Valore globulare 0,82.

Formula leucocitaria: neutrofili 53 %, linfociti 42 %, eosinofili 3 %, monociti 2 %.

OSSERVAZIONE XIII. - C. P., di anni 4, da Sassari (emoglobinuria da ingestione).

Il padre del piccolo paziente durante l'infanzia ha sofferto di favismo da ingestione. Un fratello nei primi anni di età ammalò di

favismo. Il piccino non soffrì in precedenza di altre malattie nè di favismo.

Il giorno 29 maggio c. a. mangiò di sera fave fresche crude; il giorno successivo fu colto da pallora improvviso e nella sera ebbe emoglobinuria. Il 31 a mattina si presentò nella nostra clinica per essere ricoverato.

Esame obbiettivo. - Colpisce nel piccino il pallore notevole della cute e delle mucose visibili le quali si presentano esangui su un sfondo verdastro. Il sensorio è integro, il decubito indifferente; l'intelligenza sveglia.

Aspetto notevolmente sofferente; profonda rilassatezza. Questo stato contrasta con le buone condizioni di nutrizione; masse muscolari ben conservate ma ipotoniche.

Nulla di anormale a carico dello scheletro, delle articolazioni, delle linfoghiandole accessibili all'ispezione e palpazione.

Capo: l'esame del capo non ci fa rilevare niente di speciale; globi oculari mobili, pupille uguali e ben reagenti alla luce ed all'accomodazione.

Nessuna modificazione patologica a carico del naso; lingua notevolmente pallida, nulla a carico della bocca e della retro bocca.

Collo normale, forti pulsazioni laterali, non vi è aumento della tiroide.

Torace: nessuna modificazione di forma del torace; nulla di patologico a carico dell'apparato respiratorio. Impulso cardiaco forte, punta al quinto spazio, all'interno dell'emiclaveare; limiti cardiaci come di norma; toni concitati ma ritmici, puri, distinti, non si apprezzano rumori aggiunti.

Addome: trattabile, indolente. *Fegato* e *milza* appena aumentati di volume.

All'ingresso la temperatura è 38,2; il polso 130, valido, ritmico, le orine sono di color bruno nerastro.

Decorso: il giorno 31 persiste intensa l'emoglobinuria. Le condizioni del piccolo paziente rimangono invariate. Il 1° giugno l'emoglobinuria è ancora intensa nelle prime ore della mattina, ma le orine emesse più tardi tendono a schiarirsi. Sensorio sempre integro; stato di profondo abbattimento. Cuore leggermente ingrandito; toni un po' deboli, soffio sistolico alla punto e negli altri focolai di ascoltazione; polso frequentissimo, piccolo. Fegato notevolmente ingrossato, milza debordante di due dita dall'arcata costale. Il 2 giugno sul colorito molto pallido spicca uno stato di subittero. Stato obbiettivo invariato.

Il 3 giugno le condizioni generali si presentano migliorate; il bambino appare più sollevato ma l'ittero è manifesto. Polso 124, ritmico, più valido. Fegato e milza sempre aumentati di volume.

4 giugno: condizioni migliorate.

5 giugno: persiste il miglioramento nelle condizioni generali. L'ittero è diminuito, fegato e milza sempre aumentati di volume.

6 giugno: continua il miglioramento; il processo di sanguificazione procede bene.

7 giugno: procede rapido il miglioramento.

8 giugno: condizioni soggettive sempre buone. L'ittero è scomparso. Il fegato si mantiene ancora un po' aumentato di volume, così anche la milza.

10 giugno: condizioni buone.

11 giugno: condizioni buone.

12 giugno: scomparso l'ingrandimento del fegato e della milza.

Il giorno 18 lascia la Clinica in ottime condizioni.

Esami speciali.

Orine (31 maggio): reazione leggerissimamente acida, color bruno nero, limpide; peso specifico 1022; pigmenti ematici in notevole quantità; albumina 1,5 ‰; glucosio assente.

Feci: semiliquide, ipercromiche e iperbiliniche.

Sangue: Glicemia 0,80 ‰, calcio nel siero mmgrm. 12,87, potassio mmgrm. 57,12, sodio mmgrm. 165,30, acido urico mmgrm. 1,72.

Globuli rossi 1.225.000.
Globuli bianchi 21.000.
Emoglobina non dosabile al Sahli.

Formula leucocitaria: mielociti neutrofili 2 %, metamielociti neutrofili 3 %, polinucleati neutrofili 70 %, linfociti 22 %, eosinofili 1 %, monociti 2 %.

1° giugno: Globuli rossi 1.000.000.
Globuli bianchi 34.400.
Emoglobina non dosabile al Sahli.

Formula leucocitaria: mielociti neutrofili 1 %, metamielociti neutrofili 3 %, granulociti neutrofili 79 %, cellule di Rieder 1 %, linfociti 14 %, monociti 2 %.

Gli eritroblasti policromatici sono nella percentuale del 6 % fra le forme nucleate.

Orine (2 giugno): reazione alcalina, densità 1016; pigmenti ematici assenti; glucosio assente; urobilina intensissima.

Sangue: Globuli rossi 1.350.00.
Globuli bianchi 43.400.
Emoglobina 14 %.
Valore globulare 0,50.

Formula leucocitaria: mielociti neutrofili 2 %, metamielociti neutrofili 6 %, granulociti neutrofili 77 %, linfociti 11 %, eosinofili 1 %, monociti 1 %, cellule di Rieder 2 %.

Dagli strisci colorati col metodo di May-Grumwald-Giemsa spicca notevole la policromatofilia.

3 giugno: persiste intensa l'urobilinuria; la reazione delle orine si mantiene sempre alcalina.

4 giugno: nelle orine ancora presenza di urobilina, la quale non è più rintracciabile dal giorno 8 in poi.

Sangue: Globuli rossi 1.650.000.
Globuli bianchi 20.200.
Emoglobina 20 %.
Valore globulare 0,60.

Formula leucocitaria: promielociti neutrofili 1 %, mielociti 1,5 %, metamielociti 10 %, neutrofili 68 %, linfociti 14 %, eosinofili 2,5 %, cellule di Rieder 2 %, monociti 1 %.
Sempre spiccata la policromatofilia.
8 % di eritroblasti.

5 giugno: Globuli rossi 2.050.000.
Globuli bianchi 12.700.
Emoglobina 30 %.
Valore globulare 0,70.

Formula leucocitaria: mielociti neutrofili 0,5 %, metamielociti neutrofili 6 %, neutrofili 61 %, linfociti 24 %, eosinofili 4,5 %, monociti 2 %, cellule di Rieder 2 %.
Spiccata policromatofilia.
Eritroblasti ortocromatici 10 %.

6 giugno: Globuli rossi 2.315.000.
Globuli bianchi 8.700.
Emoglobina 35 %.
Valore globulare 0,71.

Formula leucocitaria: metamielociti neutrofili 1 %, neutrofili 52 %, linfociti 36 %, eosinofili 6,5 %, monociti 4 %, cellule di Rieder 0,5 %.
Spiccata policromatofilia.
Eritroblasti ortocromatici 6 %.

7 giugno: Globuli rossi 2.800.000.
Globuli bianchi 8.400.
Emoglobina 40 %.
Valore globulare 0,71.

Formula leucocitaria: metamielociti neutrofili 2 %, neutrofili 50 %, linfociti 38 %, eosinofili 7 %, monociti 2,5 %, basofili 0,5 %.
Eritroblasti 3 %.

8 giugno: Globuli rossi 3.000.000.
Globuli bianchi 7.100.
Emoglobina 45 %.
Valore globulare 0,75.

Formula leucocitaria: neutrofili 48 %, linfociti 40 %, eosinofili 7,5 %, monociti 4 %, basofili 0,5 %.
9 giugno, formula leucocitaria: neutrofili 41 %, linfociti 46 %, eosinofili 6 %, basofili 0,5 %, plasmazellen 0,5 %.

10 giugno, formula leucocitaria: neutrofili 43 %, linfociti 44 %, eosinofili 10 %, monociti 3 %.

Non forme immature nella serie rossa e bianca.

11 giugno, formula leucocitaria: neutrofili 41 %, linfociti 46 %, eosinofili 11 %, monociti 2 %.

12 giugno, formula leucocitaria: neutrofili 30 %, linfociti 47 %, linfociti leucociti 5 %, eosinofili 13 %, monociti 5 %.

Nessuna forma immatura.

17 giugno: Globuli rossi 4.200.000.
Globuli bianchi 7.100.
Emoglobina 85 %.
Valore globulare 1.

Formula leucocitaria: nentrofili 40 %, linfociti 40 %, eosinofili 13 %, monociti 7 %.

Osservazione XIV. - N. T., di anni 3, da Sassari (forma gravissima; tipo comatoso).

Nessuno degli antenati del padre pare abbia sofferto di favismo; dei famigliari di parte materna hanno sofferto e soffrono tuttora di favismo da inalazione una zia della madre che ha 70 anni e che ammala tutti gli anni, ed un fratello.

Nè la madre nè il padre hanno sofferto di favismo.

Un fratello della bambina ha sofferto l'anno scorso di emoglobinuria da profumo dei fiori di fave. Anche la piccola paziente ebbe a soffrire nello stesso tempo di emoglobinuria per inalazione.

Il 6 maggio di quest'anno (1929) fu condotta in campagna. Il giorno stesso compare pallore improvviso, vomiti frequenti e ripetuti, accompagnati da abbondanti scariche diarroiche. Subentrò per oltre 24 ore uno stato comatoso. Il martedì i famigliari rilevarono casualmente che le orine erano bruno nerastre. La febbre controllata solo il mercoledì raggiunge i 38 gradi. Scomparso lo stato comatoso è ritenuto opportuno l'intervento di un medico. Fu accompagnata in clinica il giovedì. L'emoglobinuria, pur tendendo a scomparire, è ancora presente. La piccina accusa cefalea, non ha vomito ed è scomparsa la diarrea.

Esame obbiettivo. - Polso 130. Temperatura 38. Stato di notevole abbattimento. Sensorio integro, decubito indifferente.

Colorito profondamente pallido, subitterico.

Alito piuttosto fetido, lingua molto pallida, arida e patinosa.

Capo: mobile, pupille uguali e ben reagenti alla luce ed all'accomodazione.

Torace: un esame sommario dell'apparato respiratorio non dimostra alcun fatto patologico.

Il *cuore* è nei limiti, con toni ritmici ma concitati, soffio in primo tempo su tutti i focolai di ascoltazione.

Addome: è appianato, trattabile, indolente, senza resistenze abnormi. La *milza* debordante dall'arcata costale è diminuita di consistenza. Il *fegato* è notevolmente ingradito.

Esami collaterali.

Orine: reazione acida, peso specifico 1020, contengono pigmenti ematici; albumina presente ma non dosabile, glucosio assente.

Sangue (giorno 9): Globuli rossi 720.000.
Globuli bianchi 37.200.
Emoglobina non dosabile al Sahli.

Formula leucocitaria: promielociti neutrofili 1 %, mielociti neutrofili 2 %, metamielociti neutrofili 5 %, granulociti neutrofili 52 %, linfociti 38 %, eosinofili 1 %, cellule di Rieder 1 %.

Notevole reazione granulo filamentosa, eritroblasti policromatici e basofili in discreto numero.

Le *orine* del giorno 10 che non contengono più sangue presentano urobilina in notevolissima quantità; glucosio assente; albumina in tracce.

Nel sedimento frammenti rari di cilindri ialino granulosi, non globuli rossi conservati.

Le condizioni generali della paziente si mantengono notevolmente gravi, il giorno 10-11. Polso ritmico, piccolo, frequentissimo (155-160). La temperatura raggiunse un massimo di 38,5 il giorno 10. Il giorno successivo oscillò fra i 37,5 e 37,9.

11 maggio: Globuli rossi 1.150.000.
Globuli bianchi 32.500.
Emoglobina non dosabile al Sahli.

Formula leucocitaria: emocitoblasto 0,50 %, promielociti neutrofili 0,8 %, mielociti neutrofili 6,5 %, metamielociti neutrofili 12 %, cellule di Rieder 1,4 %, granulociti neutrofili 35,6 %, eosinofili 1,6 %, linfociti 37,6 %, monociti 4 %.

Numerosi eritroblasti, policromatici e basofili.

Il giorno 12 fu ripetuto l'esame del sangue:
Globuli rossi 1.550.000.
Globuli bianchi 28.400.
Emoglobina 17 %.
Valore globulare 0,55.

Formula leucocitaria: mielociti neutrofili 3 %, metamielociti neutrofili 7 %, cellule di Rieder 1 %, granulociti neutrofili 34 %, eosinofili 2 %, monociti 3 %, linfociti 50 %.

Accentuatissima la policromatofilia, discreta la reazione eritrocitogena.

Il giorno 13 le condizioni della piccina sono discrete, si nutre sufficientemente, il polso si mantiene ancora piccolo e frequentissimo.

La temperatura raggiunse un massimo di 37,6.

L'urobilinuria è ancora accentuata.

Il giorno 15 si ripete l'esame del sangue che dà:

Globuli rossi 2.100.000.
Globuli bianchi 12.300.
Emoglobina 25 %.
Valore globulare 0,59.

Formula leucocitaria: mielociti neutrofili 1 %, metamielociti neutrofili 4 %, granulociti neutrofili 50 %, linfociti 37 %, eosinofili 8 %, monociti 5 %, basofili 1 %.

L'esame del sangue del giorno 16 dà:

Globuli rossi 2.250.000.
Globuli bianchi 10.000.

Formula leucocitaria: metamielociti neutrofili 2 %, granulociti neutrofili 50 %, linfociti 33 %, eosinofili 11 %, monociti 4 %.

Non fu possibile in seguito eseguire altre ricerche, avendo la bambina lasciato la Clinica.

Osservazione XV. - I. V., di anni 9, da Sassari (emoglobinuria mortale da ingestione).

Non si può dire con certezza se qualcuno della famiglia abbia sofferto di favismo. Nell'infanzia probabilmente si ammalò due volte la madre.

Pare che il bambino gli anni precedenti avesse mangiato fave fresche senza averne alcun disturbo.

Il 10 maggio 1926 recatosi in campagna con alcuni familiari mangiò fave fresche crude, ritornato a casa dopo alcune ore venne colto improvvisamente da vomiti prima alimentari, poi biliari con scariche diarroiche dapprima fetide e poi mucose, dolori intensi addominali, brivido violento, febbre che ben presto raggiunse i 40 gradi, pallore improvviso, tachicardia, polipnea. La sera tardi emetteva scarse orine bruno nerastre.

Il bambino presentò presto uno stato comatoso, senza segno alcuno di vita, con pallore intenso della cute e delle mucose visibili.

Il polso divenne piccolo e frequentissimo (162), ritmico.

Le pupille midriatiche, presentavano scarsa reazione alla luce.

Nulla di patologico ad un esame sommario dell'apparato respiratorio. Cuore dilatato verso destra, toni frequentissimi e concitati.

Addome infossato, trattabile, dolente alla palpazione, fegato e milza aumentati di volume.

Riflessi molto torpidi.

La temperatura si è sempre conservata molto alta (39-40).

Lo stato di coma ha continuato per tutta la giornata successiva. Perdita di orine e feci. L'emoglobinuria si è mantenuta intensissima. Il polso è andato affievolendosi nonostante i cardiocinetici.

Il piccolo ammalato decedeva dopo 36 ore dall'inizio del quadro morboso.

Tipo fulminante e tipo anurico

Non ho esperienza personale al riguardo, però mi consta che da medici di Oristano (dottori Bonelli e Lupino) furono osservati, in bambini, decessi per favismo a poche ore di distanza dall'inizio del quadro morboso. Mi fu raccontato anche di avere i suddetti medici osservato un caso di favismo, seguito da morte, in un bambino di due anni, senza che il piccolo emettesse orine nelle 12 ore di malattia.

Ipersensibilità totale

Osservazione XVI. — M. F., di anni 8, da Sassari.

La madre e una sorella della madre hanno sofferto e soffrono di favismo.

Il bambino è nato da parto a termine, ebbe allattamento materno e normali i primi atti fisiologici. È stato sempre bene in salute, pare non abbia sofferto di alcuna forma esantematica nè di altre malattie all'infuori di favismo.

La madre riferisce che il piccolo paziente al tempo della fioritura delle fave (favismo da inalazione) diventava fin dal primo anno di età giallo e dava segni di stanchezza, infiacchimento, malessere generale, cefalea; questi disturbi scomparivano con la maturazione delle fave.

Il bambino a quattro anni soffrì di emoglobinuria da ingestione di fave fresche crude. A cinque anni ebbe emoglobinuria in seguito a fave fresche cotte.

L'anno scorso nell'inverno, una notte cenò fave secche cucinate secondo l'usanza di Sardegna; il giorno successivo ebbe vomiti, diarrea, orine color sangue e lieve ittero, per cui stette per alcuni giorni male. Ma credendo si trattasse di una indigestione, gli venne somministrato un purgante; i disturbi scomparvero dopo vari giorni, mentre persistette malessere generale.

Il 3 novembre 1928 insieme con gli altri di famiglia, a pranzo, mangiò fave secche; la sera il bambino non presentò disturbi, ma durante la notte ebbe vomiti, scariche diarroiche, pallore improvviso cui fece seguito brivido, febbre elevata e nella mattina emissione di orine sanguigne. Fu tenuto per due giorni a letto ed il giorno 6 si presentava all'ambulatorio della nostra clinica.

Esame obbiettivo. - Il piccolo paziente aveva un colorito notevolmente pallido; era molto depresso, polipnoico, con polso frequente, ritmico, piccolo; espressione del volto sofferente. Era apirettico. Pressione arteriosa al Rivarocci 95.

Ben sviluppato, con masse muscolari e pannicolo adiposo in buono stato di conservazione. Nessuna alterazione scheletrica; nulla a carico dell'apparato linfoghiandolare esterno. Non si notavano nella cute nè ipercromie nè ipocromie, non segni di edema. Molto evidenti le strie bianche del Sergent.

Capo: il capo era mobile, indolente nei movimenti attivi e passivi. Globi oculari mobili, congiuntiva pallida con lieve ittero; le pupille, uguali, reagivano bene alla luce ed all'accomodazione.

Nulla a carico della bocca, della lingua e della retrobocca.

Torace: nessuna alterazione a carico del torace, nulla di patologico all'esame dell'apparato respiratorio.

Il *cuore* nei limiti, con toni ritmici ma concitati. Nulla a carico delle arterie periferiche.

Addome: trattabile, indolente, senza resistenze abnormi. Il *fegato* che presentava una lieve dolenzia, debordava col suo margine inferiore di circa due dita dall'arco costale,, lungo l'emiclaveare.

La milza col suo polo inferiore debordava di due dita dall'arcata costale. Polo superiore all'ottava costa lungo l'ascellare posteriore.

Coscienza integra, non bene evidenti i riflessi patellari.

Esami collaterali.

Orine: di color giallo rossastro, peso specifico 1022, reazione acida, lievi tracce di albumina; zucchero, acetone, sangue assenti, urobilina in gran quantità; indacano presente. Nulla di patologico nel sedimento urinario.

Feci: molto colorate, iperbiliniche.

Sangue (6 novembre):
Globuli rossi 2.050.000.
Globuli bianchi 18.200.
Emoglobina 30 %.
Valore globulare 0,73.
Piastrine in notevole aumento.

Negli strisci colorati spiccata policromatofilia, metamielociti neutrofili, rari normoblasti. Cellule di Rieder e di Turk.

Formula leucocitaria: neutrofili 84 %, linfociti 11 %, eosinofili 2 %, monociti 3 %.

La madre non volle ricoverare il bambino in clinica, per cui son costretto seguirlo ambulatoriamente.

9 novembre: il bambino si è mantenuto notevolmente pallido, astenico.

Nelle orine l'urobilina si mantenne ancora in discreta quantità.

Nello striscio di sangue colorato col May-Grumwald-Giemsa si notò discreta policromatofilia, eritroblasti ortocromatici e basofili, qualche metamielocita neutrofilo. Formula leucocitaria: neutrofili 57 %, linfociti 30 %, eosinofili 8 %, monociti 5 %.

13 dicembre: Globuli rossi 3.200.000.
Globuli bianchi 8.300.
Emoglobina 50 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 54,5 %, linfociti 28 %, eosinofili 10 %, monociti 7 %, basofili 0,5 %.

19 dicembre. Formula leucocitaria: neutrofili 65 %, linfociti 22 %, eosinofili 8 %, monociti 5 %.

Il bambino non si è più ripresentato nè si è lasciato sottoporre ad ulteriori ricerche.

Forma itt. emogl. con manifestaz. a tipo di orticaria

Osservazione XVII. — Trattasi di un medico il quale soffrì per la prima volta da bambino di una forma ittero-emoglobinurica in seguito ad ingestione di fave.

Il quadro morboso scomparve completamente dopo 8-10 giorni.

A 13 anni soffrì ancora della stessa forma e da allora non mangiò più fave fresche. Ma negli anni seguenti, nel periodo della fioritura delle fave, per il solo odore dei fiori soffrì di ittero (non ricorda se consecutivo ad emoglobinurica) che si accompagnava, per la durata di circa 10 giorni, ad una manifestazione cutanea speciale a tipo di orticaria, interessante la faccia e le mani.

Questi stessi fatti si ripeterono negli anni successivi sino al 17° anno di età. Andato sotto le armi, negli anni di guerra, non ebbe più a soffrire della forma morbosa.

Ma nel 1922 essendo costretto per ragioni professionali e di studio a recarsi in campagna nel periodo delle fave, fu colpito ancora da lieve ittero e dalle solite manifestazioni cutanee, pruriginose per la durata di 10 giorni.

Da allora ha evitato completamente dall'avvicinarsi ad un campo di fiori e dal mangiare fave fresche.

Forma itterica

Osservazione XVIII. — B. M., di anni 20, nubile, casalinga, da Sassari (ittero da inalazione).

Il nonno materno è morto di favismo; la madre della paziente ha sofferto e soffre tuttora di favismo in forma piuttosto mite; una sorella materna che soffre pur essa di favismo e che è un'asmatica, ha due figli che soffrono della stessa malattia nella stagione di fioritura delle fave.

La paziente da bambina andava soggetta a manifestazioni cutanee a tipo eczematoso; verso i tre o quattro anni, sofferse il morbillo; verso i dieci ebbe una bronchite dopo di che frequentemente ammala di forme catarrali dell'albero respiratorio, ma soffre anche di turbe dell'apparato digerente con frequenti diarree mucose e manifestazioni di orticaria.

Mestruò a 14 anni e le mestruazioni successive si susseguirono regolarmente nel tempo, durata, quantità e qualità.

Sofferse fin da piccola e per parecchi anni, nel periodo di fioritura delle fave, di disturbi caratterizzati da nausea, cefalea, vertigini, prostrazione profonda, troncatura agli arti, pallore improvviso, vomiti,

brivido, febbre, emoglobinuria (orine color lavatura di carne), ittero.

Dopo il 13° o 14° anno di età, pur soffrendo tutti gli anni di favismo, non ebbe più emoglobinuria ma presentò ugualmente ittero ed orine molto oscure.

Per paura non mangiò mai fave fresche.

Nel 1926 verso la metà di aprile, essendosi recata in campagna per una gita con amiche, fu colta improvvisamente, non appena avvicinatasi ad un campo di fave in fiore, da pallore improvviso, vertigini, nausea, cefalea ostinata, ebbe poi vomiti ed abbondanti scariche diarroiche, la sera emise orine molto oscure ed il giorno successivo presentò un colorito giallognolo che si accentuò in seconda giornata.

Dopo alcuni giorni i disturbi eran completamente scomparsi.

Presentatasi in Clinica, fu tenuta in osservazione. Praticate le *cutireazioni* nei periodi intervallari risultarono positive per le fave fresche e per i fiori.

Nel 1927 e '28 il quadro morboso si ripresentò nuovamente con gli stessi caratteri degli anni precedenti e determinati dalla stessa causa per cui si presentò al consultorio della nostra Clinica per essere visitata tre giorni dopo l'inizio della malattia.

Esame obbiettivo. - Costituzione regolare, tipo bruno, con una leggera tinta itterica alle congiuntive. L'ittero è scarsamente manifesto sulla cute un po' pallida ed il pallore è più accentuato sulle mucose visibili.

Scheletro ben conformato; nulla di patologico a carico delle articolazione. Masse muscolari e pannicolo adiposo in buono stato di conservazione. Nulla è dato rilevare a carico dell'apparato linfoghiandolare esterno. Nulla di patologico all'esame del cranio e della faccia. Il collo, ben conformato, non presenta ingrossamento della tiroide.

Torace: tanto l'esame dell'apparato respiratorio che di quello cardio vascolare non mettono in evidenza alcun fatto patologico. Non vi è bradicardia.

Addome: è di configurazione normale, non meteorico, ben trattabile, indolente; si rileva lieve aumento del fegato, la milza si presenta leggermente debordante dall'arcata costale.

Pressione massima al Rivarocci 110.

ESAMI COLLATERALI.

Orine: l'esame praticato nella stessa giornata dà urobilina in quantità, assenza di albumina, di pigmenti ematici, di glucosio.

Feci: ben colorate, iperbiliniche; non vi sono parassiti intestinali nè uova di elminti.

L'esame del sangue dà:

Globuli rossi 3.200.000.
Globuli bianchi 7.000.
Emoglobina 60 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 58 %, linfociti 27 %, eosinofili 9 %, monociti 6 %.

Discreta reazione granulo-filamentosa; policromatofilia, rarissimi normoblasti.

Osservazione XIX. — Fal. Ant., di anni 8, da Mara.

Padre e madre viventi e sani. Non è possibile precisare se dei familiari qualcuno abbia sofferto di favismo.

Il bambino è nato da parto a termine, ebbe allattamento materno, normali i primi atti fisiologici, normale la prima infanzia.

Di morboso risulta che all'età di tre anni sofferse di accessi febbrili quotidiani curati col chinino, e poi di manifestazioni eczematose diffuse alla faccia ed al corpo. A 5 anni sofferse di morbillo dal quale guarì senza alcuna complicazione.

Nel 1927 sofferse di una forma grave di favismo da inalazione con emoglobinuria la quale durò per due giorni. Cessata l'emoglobinuria, permase per vari giorni l'anemia, i segni e le conseguenze di essa (vertigini, ronzii, nausea), tanto che era impossibilitato a muoversi da letto. Il quadro morboso andò gradatamente attenuandosi e solo dopo una diecina di giorni potè ritenersi guarito.

Verso il 12 o il 13 maggio 1928 ingerì alcuni chicchi di fave fresche; nello stesso giorno ebbe malessere generale, nausea, vomito, pallore, e il giorno successivo ittero. La madre afferma che il piccino non ebbe emoglobinuria per quanto le orine fossero molto oscure.

Si presenta in Clinica il 15 maggio. È apirettico.

Esame obbiettivo. - Si riscontra un colorito pallido della cute e mucose visibili. Stato di nutrizione buono. Scheletro ben conformato. Nulla a carico dell'apparato linfoghiandolare esterno. Niente a carico dell'apparato respiratorio, circolatorio e digerente.

Addome trattabile, fegato nei liimti, milza debordante dall'arco costale di circa due dita trasverse.

Orine: urobilina abbondante, assenza di pigmenti ematici, di albumina e di glucosio.

Feci: ipercromiche, non parassiti intestinali nè uova di elminti.

16 maggio: bilirubina nel siero; reazione indiretta ritardata.

Globuli rossi 3.400.000.
Globuli bianchi 7.200.
Emoglobina 60 %.
Valore globulare 0,88.

Formula leucocitaria: neutrofili 52 %, linfociti 30 %, eosinofili 17 %, monociti 1 %.

Discreta reazione granulo-filamentosa e policromatofilia, scarsi i metamielociti neutrofili, rari gli eritroblasti policromatici, rarissimi i basofili.

19 maggio: Globuli rossi 3.700.000.
Globuli bianchi 6.900.
Emoglobina 65 %.
Valore globulare 0,87.

Formula leucocitaria: neutrofili 58 %, linfociti 25 %, eosinofili 15 %, monociti 2 %.

Forma gastro enterica

Osservazione XX. — G. Giov., di anni 30, cameriera, da Sassari (1930).

Dall'anamnesi familiare non risulta che della famiglia qualcuno abbia sofferto di favismo nè di forme diatesiche nè asmatiche.

Dall'anamnesi morbosa si rileva che a tre anni ebbe tubercolosi ossea al ginocchio ed a sette anni sofferse di infezione malarica. Da bambina andava soggetta a frequenti epistassi ed a forme di orticaria. Una volta presentò per un periodo di tempo che non sa precisare una manifestazione di porpora emorragica che si accompagnò a epistassi ostinata.

La prima mestruazione comparve a 18 anni e le successive furono sempre irregolari.

A 29 anni si ammalò di pleurite secca per cui fu costretta stare a letto per circa un mese.

I primi disturbi del favismo comparvero verso i 25 anni: ricorda come in precedenza mangiasse fave e attraversasse campi in fiore senza risentirne alcun disturbo.

A 25 anni, un giorno che si trovava in campagna alcune ore dopo aver ingerito fave fresche fu colpita da nausea, cefalea, dolori addominali violenti, vomiti, diarrea abbondante con scariche di muco, epistassi, orine molto oscure, leggero brivido e poi febbre che durò quasi due giorni.

A 27 anni, nell'aprile, mangiò ancora fave secche e dopo alcune ore il quadro si ripetè come il precedente ma con una accentuazione dei dolori addominali, cefalea e scariche diarroiche liquide e mucose.

Da allora non mangiò più fave fresche, ma essendosi quest'anno la paziente avvicinata in campagna ad un campo di fave in fiore, fu improvvisamente colta da cefalea, violenti dolori addominali accompagnati da vomito e scariche diarroiche dapprima fetide, ma poi mucose, che persistettero frequenti per quasi tutta la mattinata, per cui fu costretta ricorrere al consultorio della Clinica medica, dove si presenta il giorno successivo.

Esame obbiettivo. - È di costituzione piuttosto gracile con colorito un po' pallido della cute e delle mucose visibili. Micropoliadenia diffusa nelle regioni accessibili alla palpazione. Impalcatura scheletrica piuttosto normale, non deformazioni della colonna vertebrale. Articolazioni integre nella loro funzione all'infuori di quella del ginocchio

sinistro che è ridotta nel suo funzionamento per cui l'arto ha assunto l'atteggiamento di semi-flesso con ipotrofia marcata.

Capo: nulla di particolare si rileva all'esame del capo e della faccia. Globi oculari mobili, pupille uguali e ben reagenti alla luce ed alla accomodazione; ingua detersa; nulla a carico della bocca e retrobocca.

Nel collo, che è cilindrico, si riscontra la tiroide aumentata di volume.

Torace: piuttosto cilindrico, tendente al tisico. Vi son pronunziate le fosse sopra e sotto clavicolari, non è evidente l'angolo del Louis e l'angolo epigastrico è acuto.

Non vi è alcuna modificazione nella simmetria del torace, non vi sono punti dolorosi; elasticità normale. Non vi sono modificazioni patologiche del suono di percussione e i margini polmonari son nei limiti normali. All'ascoltazione murmure vescicolare normale un po' affievolito a sinistra.

Cuore nei limiti, toni ritmici, puri su tutti i focolai di ascoltazione.

L'addome non presenta alcun che di patologico, milza e fegato non aumentati di volume.

Orine: urobilina in tracce; null'altro di patologico.

Sangue: Globuli rossi 3.800.000.
Globuli bianchi 7.600.
Emoglobina 70 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 60 %, linfociti 28 %, eosinofifili 8 %, monociti 4 %.

Nelle feci nulla di speciale; residui di muco, non elminti nè uova di parassiti intestinali.

OSSERVAZIONE XXI. — P. Antonia, di anni 17, sartina, da Sassari.

La madre ed un fratello hanno sofferto e soffrono di favismo. La paziente ebbe emoglobinuria per ingestione di fave al terzo anno di età; successivamente non ha per vari anni mangiato fave fresche. A cinque anni recatasi un giorno in campagna al tempo della fioritura delle fave, ammalò ancora di emoglobinuria da favismo.

All'età di dieci anni, un giorno volle mangiare fave fresche cotte: l'indomani fu assalita da vomiti e forti dolori addominali a tipo colico con numerose scariche diarroiche dapprima fetide con residui di bucce di fave non digerite, e poi mucose; per tutta la giornata pare abbia emesso anche orine molto oscure per una sola giornata. I disturbi scomparvero rapidamente e in capo ad una settimana si sentì completamente ristabilita.

Nel maggio 1928 in seguito ad ingestione di fave fresche crude fu nuovamente colta a distanza di cinque o sei ore da dolore alla regione gastrica, pallore, rigurgiti, nausea e poi vomito cui fecero seguito violenti dolori addominali, scariche diarroiche (una ventina) prima fecali e poi mucose, astenia notevole, cefalea, malessere generale, dolori agli arti inferiori, inappetenza.

Il giorno successivo si presentava all'ambualtorio della nostra Clinica accusando astenia, malessere generale, inappetenza.

Esame obbiettivo. - Costituzione regolare, buono stato di nutrizione. È rilevabile una leggera tinta itterica alle congiuntive.

Nulla di patologico all'esame del cranio e della faccia.

Torace: ben conformato; gli apparati respiratorio e cardio-vascolare non presentano niente di notevole. Pressione 105 al Rivarocci.

L'*addome* è trattabile, leggermente dolente alla palpazione profonda e non si rilevano resistenze abnormi.

Nessun ingrandimento del *fegato* e della *milza.*

Nulla a carico del sistema nervoso.

Orine: assenza di albumina, glucosio, pigmenti ematici; urobilina presente.

Sangue: Globuli rossi 3.900.000.
Globuli bianchi 6.900.
Emoglobina 65 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 62 %, linfociti 27 %, eosinofili 9 %, monociti 2 %.

Lieve policromatofilia; nessuna forma immatura della serie rossa e bianca.

L'ammalata non volle essere ricoverata nè fu possibile eseguire altre ricerche.

Osservazione XXII. — P. G., di anni 25, nubile, da Sassari.

Non sa dire se esista una predisposizione ereditaria familiare e non ricorda se abbia o no sofferto di favismo nella prima infanzia.

Da bambina è stata sempre gracile, un po' pallida e spesso si ammalava di disturbi gastro-intestinali. Ha sofferto anche di malaria alcuni anni fa.

Forma abortiva

Mestruò a 15 anni e le mestruazioni successive non furono sempre regolari per ciclo, durata, quantità e qualità. Ha mangiato da vari anni fave fresche ed ha odorato fiori di fave senza averne avuto alcun disturbo. A 22 anni incominciò ad avvertire per la prima volta ripugnanza per il profumo delle fave. Racconta come un giorno, essendosi recata in campagna con amiche ed avvicinatasi ad un campo di fave in fiore, sia stata colta quasi improvvisamente da capogiro, ronzii alle orecchie, vomito, cefalea, e pallore marcato della cute con segni tali d'indebolimento agli arti inferiori da essere costretta a mettersi a sedere.

Entrata in casa dopo un po' i disturbi scomparvero ma permase la cefalea ed un senso di astenia notevole. Non divenne gialla, nè emise orine oscure.

Mangiò fave fresche e non ebbe disturbo alcuno.

L'anno successivo per lo stesso motivo il quadro si ripetè identico e questa volta accompagnato da scarsità nella mestruazione, da persistenza di cefalea per tutto il tempo di fioritura delle fave.

Si presenta in clinica per una consultazione a disturbi già trascorsi.

Esame obbiettivo. - Di costituzione regolare, colorito della cute bruno pallido, mucose visibili sufficientemente irrorate. Non vi è alcuna alterazione patologica nella impalcatura scheletrica, masse muscolari e pannicolo adiposo in discreto stato di conservazione.

A carico del cranio e della faccia nulla di speciale, non subittero alle congiuntive; pupille uguali e ben reagenti alla luce ed all'accomodazione.

A carico del collo vi è un lieve ingrossamento della tiroide. L'esame dell'apparato respiratorio e circolatorio non mette in evidenza alcun fatto degno di rilievo. Polso ritmico, uguale, valido. Pressione massima 105 al Rivarocci.

L'addome si presenta di configurazione normale, ben trattabile ovunque. Fegato e milza nei limiti normali. Viene trattenuta in osservazione.

Cutireazioni positive nei periodi intervallari per estratto di fave fresche e per fiori di fave.

Nel 1928 nel periodo di fioritura delle fave si reca in campagna con amiche. Inavvertitamente essendosi avvicinata ad un giardinetto dove c'era una piantagione della leguminosa, fu colta improvvisamente da nausea, pallore, vertigini, senso di stroncatura agli arti, tanto da essere impossibilitata a muoversi.

Si presenta in clinica il giorno successivo (13 marzo).

L'esame del sangue praticato dà:

Globuli rossi 3.700.000.
Globuli bianchi 8.500.
Emoglobina 78 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 46 %, linfociti 29 %, eosinofili 22 %, monociti 3 %.

Nelle orine si riscontra urobilina in tracce.

Il 1° aprile si ripete l'esame del sangue:

Globuli rossi 4.050.000.
Globuli bianchi 9.500.
Emoglobina 80 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 46 %, linfociti 36 %, eosinofili 12 %, monociti 6 %.

Nello stesso giorno viene condotta in campagna.

Bisogna notare che durante tale intervallo di tempo, pur sentendosi meglio, avvertiva ancora cefalea ed astenia.

Non appena si avvicinò ad un campo di fave in fiore fu colta dagli stessi disturbi ma meno accentuati (pallore improvviso, polso piccolo e frequente, astenia profonda, tachicardia).

L'esame del sangue, praticato subito dopo, dà:

Globuli rossi 3.900.
Globuli bianchi 7.800.
Emoglobina 75 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 49 %, linfociti 30 %, eosinofili 12 %, monociti 8 %.

Le orine esaminate il giorno successivo presentavano tracce di urobilina.

Nelle feci nulla di patologico.

L'esame del sangue praticato tre giorni dopo dà:

Globuli rossi 3.700.000.
Globuli bianchi 8.700.
Emoglobina 67 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 55 %, linfociti 26 %, eosinofili 12, monociti 7 %.

Il 23 aprile la formula leucocitaria è la seguente: neutrofili 54 %, linfociti 28 %, eosinofili 13 %, monociti 5 %.

Il 23 maggio: neutrofili 54 %, linfociti 30 %, eosinofili 11 %, monociti 5 %.

Il 22 giugno: neutrofili 56 %, linfociti 28 %, eosinofili 12 %, monociti 4 %.

Il 10 dicembre: neutrofili 66 %, linfociti 26 %, eosinofili 11 %, monociti 4 %.

Osservazione XXIII. — F. G., di anni 12, studente, da Sassari.

La madre del paziente ed una zia, sorella della madre, hanno sofferto di favismo in tutte e due le forme (da inalazione e alimentare). La madre, da bambina, presentò emoglobinuria grave.

Il ragazzo non ricorda a che età incominciò ad avvertire i primi distrubi del favismo; ricorda che a sette anni fu colpito da emoglobinuria per aver mangiato fave fresche; da allora non ne ha più ingerito. Egli però si è cibato varie volte di fave secche senza aver avuto distrubi di sorta.

Tutti gli anni va soggetto nella stagione di fioritura delle fave a disturbi caratterizzati da malessere generale, astenia, cefalea, stordimento, senso di nausea. Questo quadro, che dura poco tempo, si presenta accessualmente ogni qualvolta si avvicina ad un campo di fave in fiore.

Dopo averlo visitato accuratamente senza aver riscontrato a carico dei singoli organi alterazioni degne di nota, l'ho tenuto per lungo tempo in osservazione. In tale periodo ho voluto praticare le *cutireazioni* con estratti di fave fresche e di fiori di fave. Esse furono positive, con

formazione di un pomfo evidente dopo mezz'ora e la positività durò circa due ore.

L'esame del sangue praticato diede:

Globuli rossi 4.100.000.
Globuli bianchi 6.200.
Emoglobina 78 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 75 %, linfociti 21 %, eosinofili 1 %, monociti 3 %.

Una sera il ragazzo, essendo stato condotto in campagna vicino ad un campo di fave, presentò improvvisamente i disturbi soliti con notevole pallore della cute, tanto che si ebbe l'impressione che potesse esplodere una forma ittero-emoglobinurica.

L'esame del sangue praticato subito ha dato:

Globuli rossi 3.970.000.
Globuli bianchi 4.100.
Emoglobina 75 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 55 %, linfociti 33 %, eosinofili 7 %, monociti 5 %, basofili 1 %.

Nelle orine esaminate il giorno successivo non fu riscontrata urobilina.

Dopo 10 giorni la formula leucocitaria era la seguente: neutro fili 65 %, linfociti 25 %, eosinofili 6 %, monociti 4 %.

Osservazione XXIV. — P. A., di anni 32, guardia daziaria.

Il padre e un fratello soffersero di favismo da ingestione e da inalazione.

Il paziente, da bambino, ammalò per due anni di seguito di emoglobinuria, una volta per aver ingerito fave fresche e l'anno successivo per profumo dei fiori di fave. Da allora non mangiò più fave e cercò di evitarne l'odore.

Verso i 15 anni ebbe accessi malarici a tipo terzanario che curò col chinino; verso i 23 anni e poi per altri due anni di seguito nell'estate fu colpito da accessi diagnosticati per malarici e come tali curati col chinino per oltre due mesi.

L'anno scorso nel mese di marzo essendosi recato in campagna fu colto non appena avvicinatosi ad un campo di fave in fiore, da cefalea, stordimento, vertigini, nausea, stroncatura alle gambe. Ritornato a casa si rimise ben presto dai suddetti disturbi ma per vari giorni perdurò5 un senso di astenia.

Si presentò al consultorio della Clinica per essere visitato. Venne tenuto in osservazione.

Prima che iniziasse la fioritura delle fave gli vennero praticate le cutireazioni per fave fresche e per fiori di fave. Esse risultarono tutte e due positive.

L'esame del sangue praticato ha dato:

Globuli rossi 4.400.000.
Globuli bianchi 7.200.
Emoglobina 88 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 68 %, linfociti 22 %, eosinofili 1 %, monociti 9 %.

Uno striscio di sangue praticato all'inizio della fioritura delle fave diede la seguente formula: neutrofili 59 %, linfociti 33 %, eosinofili 3 %, monociti 5 %.

Dopo alcuni giorni, avendolo mandato di servizio vicino ad un campo di fave, molte delle quali erano in fiore, fu colto improvvisamente dai soliti disturbi. La sera, lasciato il servizio, si presentava in clinica.

L'esame del sangue ha dato:

Globuli rossi 4.200.000.
Globuli bianchi 5.900.
Emoglobina 85 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 55 %, linfociti 30 %, eosinofili 8 %, monociti 6 %, basofili 1 %.

Nelle orine esaminate il giorno successivo si riscontrarono tracce lievi di urobilina.

Forma a tipo cefalalgico

Osservazione XXV. — M. B., di anni 42, casalinga, da Sassari.

Non sa se in famiglia qualcuno abbia sofferto di favismo.

In passato la paziente pare non abbia sofferto di malattie degne di nota all'infuori di morbillo nel secondo anno di età.

Incominciò a soffrire di favismo verso i quattro o cinque anni per ingestione di fave fresche e per inalazione del profumo dei fiori.

Una volta, da bambina, mangiò fave fresche: fu colta da crampi allo stomaco, vomiti, diarrea, cefalea ostinati, emoglobinuria.

In seguito non ebbe più disturbi. Dopo il matrimonio, e forse anche prima, le parve di essere guarita dalla malattia, tanto che qualche volta ricorda di aver mangiato fave senza danno alcuno.

Quattro anni fa fu operata di isterectomia probabilmente totale. Da allora incominciò a soffrire nuovamente per inalazione del profumo dei fiori, e tutte le volte che si avvicinava ad un campo di fave veniva colta da senso di nausea e cefalea ostinata che perdurava a volta per alcune ore, altre volte per vari giorni di seguito, con senso di astenia profonda.

Due anni fa, essendo andata ad abitare alla periferia della città ed avendo nelle vicinanze campi coltivati a fave, ebbe a soffrire di emicrania fortissima e di astenia per tutta la stagione (marzo-aprile e maggio).

Esame obbiettivo. - È di costituzione piuttosto gracile, tipo longilineo con torace che tende al cilindrico; ha frequenti tremori ed accessi di tachicardia. È una donna facilmente impressionabile che presenta un certo erotismo nervoso.

Presenta un manifesto ingrossamento della tiroide ed un leggero grado di esoftalmo.

Nessun fatto patologico a carico dell'apparato respiratorio e cardiovascolare.

Nulla a carico dell'addome e dei visceri addominali.

Le *cutireazioni* praticate nel periodo intervallare tra una stagione e l'altra risultarono evidenti dopo dieci minuti, con formazioni di piccolo pomfo, per l'estratto di fiori e per l'estratto di fave fresche.

Ho tenuto la signora in osservazione e prima della fioritura delle fave ho praticato gli esami delle orine e del sangue.

Orine: nulla di patologico.

Sangue: Globuli rossi 4.000.000.
Globuli bianchi 5.000.
Emoglobina 85 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 75 %, linfociti 21 %, eosinofili 1 %, monociti 3 %.

Pressione arteriosa: 110 al Rivarocci.

La signora essendosi avvicinata ad un campo di fave in fiore viene improvvisamente colta da forte cefalea, nausea, pallore improvviso, polso piccolo e frequente.

L'esame del sangue praticato subito dà:

Globuli rossi 3.750.000.
Globuli bianchi 3.000.
Emoglobina 80 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 57 %, linfociti 31 %, eosinofili 6 %, monociti 5 %, basofili 1 %.

Pressione arteriosa al Rivarocci 95.

L'esame delle orine fatto il giorno successivo al disturbo ha dato tracce di urobilina.

Per qualche giorno la paziente è stata tormentata dalla cefalea.

La formula leucocitaria riscontrata dopo 10 giorni è stata la seguente: neutrofili 65 %, linfociti 25 %, eosinofili 6 %, monociti 4 %.

La formula leucocitaria praticata nel mese di novembre successivo ha dato il 2 % di eosinofili.

CAPITOLO QUARTO

La anatomia patologica del favismo

Considerazioni patogenetiche su alcuni sintomi

Lo studio clinico del favismo non ha proceduto di pari passo con l'osservazione anatomo patologica in quanto che non abbiamo un reperto anatomico completo neanche di individui morti di forma emoglobinurica. Le cause che possono avere ostacolato un tale studio sono varie: i decessi per favismo sono in verità scarsi: essi rarissimamente avvengono negli ospedali: la stagione calda altera rapidamente gli organi. Si son potute eseguire varie autopsie ma i ricercatori, me compreso, si son trovati davanti ad organi in stadio di putrefazione.

Di osservazioni anatomo patologiche della forma ittero-emoglobinurica se ne contano solamente due di cui una parziale dovuta a Gasbarrini ed un'altra totale eseguita da Lunghetti.

Gasbarrini nell'autopsia parziale di un bambino di due anni, morto in terza giornata di malattia, avrebbe notato dal lato macroscopico alterazioni interessanti il fegato, la milza, i reni e l'intestino. Il fegato che si presentava aumentato di volume, duro, di colore giallo intenso in alcuni punti presentava all'osservazione microscopica dilatazione dei capillari contenenti globuli rossi, numerosi macrofagi e qualche endotelio libero; cellule epatiche qua e là vacuolizzate e qualcuna con alterazione degenerativa del nucleo, lieve iperplasia del connettivo peri-lobulare e sopratutto del tessuto collagene.

La milza che era tre volte più grande del normale con capsula ispessita, dura, stridente al taglio presentava microscopicamente capillari dilatati, iperplasia connettivale e del collagene.

I reni furon trovati ingranditi e congesti. La mucosa duodenale e del tenue turgida e coperta da muco e bile.

L'osservazione di LUNGHETTI riguarda un ragazzo di 13 anni, antico malarico, morto 50 ore dopo l'ingestione di fave e dopo aver presentato emoglobinuria. Riporto per esteso tale reperto di autopsia in quanto esso è l'unico esistente nella sua completezza.

« Cadavere assai denutrito e di color subitterico. Edema ed iperemia cerebrale. Enfisema polmonare e chiazze iperemiche disseminate lungo i margini posteriori del polmone. Flogosi iniziale alla trachea ed ai bronchi, che contengono abbondante muco frammisto a sostanza giallo verdastra cremosa: il muco a livello delle chiazze iperemiche infiltrava anche il parenchima polmonare. Flogosi grave ed acuta allo stomaco ed alla parte alta del tenue. Al fegato lieve degenerazione grassa ed infiltrazione pigmentaria: modico aumento della trama connettivale: tumefazione delle cellule di Kupfer, alcune delle quali contenenti nel loro interno dei globuli rossi in disfacimento ed aventi il nucleo in picnosi. Reni, imbevuti in una sierosità rossastra, presentano ipertrofia dell'epitelio parietale della fessura glomerulare, gravi fenomeni regressivi nell'epitelio dei tubuli contorti. Milza aumentata di volume, ricca di polpa rossa bruna. La polpa è infarcita di globuli rossi più o meno alterati, senza granulazioni di emosiderina. Negativa la ricerca di parassiti malarici. La trama connettivale è leggermente aumentata, mentre nelle ultime diramazioni arteriose la parete è ispessita ed in preda a degenerazione ialina.

I centri germinativi dei follicoli linfoidi si presentano del tutto privi di linfoidi e linfoblasti, con le cellule del reticolo ipertrofiche, spesso con nucleo in picnosi o in cariolisi. Il midollo osseo, anche verso la metà della diafisi delle ossa lunghe, è rosso; non parassiti malarici, nè pigmento malarico ».

Le alterazioni descritte che hanno lasciato in dubbio i due precedenti osservatori se esse siano da ascriversi al favismo o ad altri processi morbosi di altra natura preesistenti, sono d'altronde l'espressione di una manifestazione grave di emolisi e

come tale insufficienti a dirci quali siano le alterazioni anatomo patologiche del favismo.

Rilievi patogenetici su alcuni sintomi

Abbiamo visto come i sintomi principali del favismo (comprendendo con questo termine la forma fondamentale emolitico itterica, la gastro intestinale, la abortiva e quella a tipo cefalalgico) siano rappresentati dalla sindrome itterica, da turbe dell'apparato digerente e da cefalea qualche volta a tipo emicranico.

Sindrome itterica. — I sintomi di essa sono: l'emoglobinuria (non sempre presente), l'anemia, l'ittero e l'epato splenomegalia.

Emoglobinuria. - La presenza dell'emoglobina conferisce all'orina, in rapporto alla sua quantità e trasformazione in meta emoglobina, la tinta speciale. Nel favismo ogni attacco emoglobinurico è sostenuto da un processo di emolisi che avviene nel circolo generale per una vera e propria distruzione degli eritrociti. In esso il rene assume una parte completamente passiva in quanto si limita all'eliminazione del pigmento circolante senza che intervenga attivamente nel processo di emolisi. È una emoglobinuria vera dove si possono distinguere le due classiche tappe e cioè distruzione rapida, più o meno intensa dei globuli rossi e per conseguenza emoglobinemia, indi enorme lavorio del fegato, della milza ecc. per trasformare la emoglobina in pigmenti biliari. Il non essersi riscontrata mai emoglobinemia non può escludere che essa esista, poichè le distruzioni sanguigne brusche che portano all'emoglobinemia devono essere di una durata limitatissima. Nell'emoglobinuria parossistica stessa la presenza di emoglobina nel sangue ha una durata quasi istantanea per cui lo stato di emoglobinemia ha potuto rimanere per lungo tempo sconosciuto.

L'emoglobina messa in libertà con la crisi non rimane nell'organismo. Se la quantità di essa non è eccessiva la sua trasformazione sarà completa, in tal caso si avrà produzione di bile e quindi ittero, urobilinuria, feci ipercromiche; ma se la quantità di emoglobina libera è notevole il fegato non è più in grado di convertirla completamente ed allora l'emoglobina non trasformata verrà eliminata attraverso i reni. È facile comprendere come l'emoglobina eliminata ben presto con le orine

non consenta la comparsa dell'ittero, o se questo comparisce è sempre scarso. Perchè l'ittero sia manifesto è necessario che la durata dell'emoglobinemia si prolunghi e il pigmento ematico soggiorni più a lungo che di norma; è ciò che si osserva nel corso di grandi attacchi di emoglobinuria (palustre, ecc.) allorquando la crisi emolitica si prolunga in maniera piuttosto anormale.

A complemento di questo fatto e di tali fenomeni, dobbiamo anche tener conto della soglia di escrezione che il rene presenta per la eliminazione dell'emoglobina e dei pigmenti biliari: se l'emolisi è rapida ed intensa l'emoglobina disciolta in eccesso va oltre la soglia di escrezione e passa nell'orina trasformandosi in meta emoglobina; se l'emolisi al contrario è più lenta e meno intensa, l'emoglobina che non raggiunge la soglia di escrezione renale, per cui non può comparire nell'orina, viene trasformata in bilirubina determinando la comparsa dell'ittero.

Ittero. - Ho detto come l'ittero si presenti variabile nella sua intensità, e come non sia mai intenso e meno intenso nelle forme gravi.

Qualche volta esso si presenta intermittente e la ragione sta nel fatto che l'emolisi è provocata da piccoli attacchi susseguentisi di deglobulizzazione, onde il fegato ha tempo sufficiente per poter trasformare tutto il pigmento ematico disciolto.

L'ittero nel favismo non dà mai manifestazioni della intossicazione determinata dai sali biliari per cui tutti i segni di esso svelano unicamente una ipercolemia pigmentaria.

L'assenza di ipercolesterinemia, la presenza di urobilina in gran quantità nelle orine, l'assenza di sali biliari (ittero acolurico), le feci ipercromiche ed iperbiliniche (ittero stercobilinico), ci dicono che siamo in presenza di un ittero puramente pigmentario senza ritenzione di sali biliari, senza ipercolesterinemia, con urobilinuria e feci ipercolorate.

Ma se non può essere messo in dubbio che un'emolisi anormale porti all'ittero, le divergenze di opinione anche nel favismo potrebbero sorgere allorquando si trattasse di interpretare il meccanismo con il quale l'emolisi porti all'ittero.

Questo argomento va oltre i limiti che mi sono imposto nella trattazione del favismo pur tuttavia lo esaminerò succintamente.

Dopo le classiche esperienze di STADELMANN, MINKOWSKI, NAUNYN ecc.) si ritenne ogni ittero, qualunque fosse la sua origine, dipendente da un processo epato-cellulare, L'emoglobina, trasformandosi nel fegato, darebbe origine a quantità anormali di pigmento biliare; la bile per la pleiocromia perderebbe la sua fluidità e scolerebbe con difficoltà attraverso i canalicoli biliari e per tale ristagno relativo, si originerebbe una ritenzione e quindi un riflusso di bile nel circolo generale per cui gli itteri d'origine emolitica (pleiocromica), sarebbero, secondo questa teoria, degli itteri da ritenzione banale.

Ma l'esame dei fatti ci porta a fare varie considerazioni poichè se questa spiegazione ed esplicazione veramente meccanica dell'ittero che accomuna quelli emolitici agli itteri da ritenzione e da riflusso, corrispondesse a verità, anche i pleiocromici dovrebbero presentare caratteri opposti a quelli che offrono in realtà. Se si parte dal presupposto che a base dell'ittero sia un processo di ritenzione biliare (o per pleiocromia, o per qualunque altro ostacolo intra epatico) rimane incomprensibile, dato che si ha assorbimento di una bile totale, globale, cioè di una bile che contenga tutte le materie costitutive (pigmenti in eccesso, sali biliari e colesterina), come nel corso di questo riassorbimento solo i pigmenti biliari sian presenti nel sangue mentre che gli acidi biliari e la colesterina possono continuare la loro escrezione normale verso l'intestino. In altri termini se l'ittero pleiocromico è un ittero per ritenzione dovrà accompagnarsi non solo a colemia pigmentaria ma anche a ritenzione di sali biliari ed a ipercolesterinemia.

Il carattere essenziale dell'ittero emolitico in genere è quello di essere un ittero dissociato nel quale solo esiste l'invasione dell'organismo da parte dei pigmenti biliari e cioè una colemia pigmentaria senza ritenzione di sali biliari e senza ipercolesterinemia.

Nell'ittero da favismo anche se l'ittero possa essere accentuato non si constata mai il minimo segno di ritenzione di sali biliari, la reazione di HAY è costantemente negativa e i grassi intestinali sono emulsionati e assorbiti così bene come negli individui normali; inoltre il tasso colesterinemico è o diminuito o normale.

Questi fatti portano concordemente a considerare l'ittero nel favismo non un ittero da ritenzione; esso scompare senza

che gli altri elementi della bile dian segno della loro presenza. La colemia è dunque una colemia puramente pigmentaria.

Dove si effettui la trasformazione della emoglobina in bilirubina non è questione che possa riguardarci. Piuttosto occorre domandarsi se esista una compartecipazione della cellula epatica nell'ittero da favismo.

Nessun dubbio che il fegato sotto l'assalto improvviso e grave della pletora pigmentaria sanguigna possa soffrirne e che i disturbi biligenici che ne derivano si uniscano a quelli di origine ematica, ma pur ammettendolo, questi ultimi disturbi sono sempre i principali e i caratteristici.

Inoltre si potrà pensare che vi siano differenze individuali nella funzione dei vari organi e che la cellula epatica a seconda della gravità partecipi o meno a produrre itterizia in quanto la stessa causa che provoca una esagerazione nell'emolisi potrà determinare alterazioni del parenchima epatico il quale per il fatto stesso dell'emolisi trovasi in condizioni anormali. In questo modo si potrebbe spiegare come qualche volta nelle distruzioni globulari intense siano stati riscontrati gradi lievi e transitori di insufficienza epatica.

Milza. - Il tumore splenico, nella forma ittero emoglobinurica è precoce ed è apprezzabile per poco che l'attacco abbia raggiunto una certa entità.

È un tumore acuto spodogeno, interpretandosi come la conseguenza dell'accumulo degli eritrociti e sue scorie nel parenchima splenico.

Nel favismo non si hanno dati anatomo-patologici sufficienti per poter dire se vi sia un aumentato contenuto di sangue nei cordoni e nei seni splenici, aumento e rigonfiamento delle cellule spleniche e degli endoteli dei seni venosi, aumento di cellule globulifere e pigmentifere, ma se si pensa che la milza anche in condizioni fisiologiche rappresenta l'organo principalmente deputato alla distruzione degli eritrociti e delle scorie che ad essa pervengono dalla circolazione generale, si spiega come nell'emoglobinuria, data la quantità più o meno grande di globuli rossi distrutti che vi affluiscono, essa debba aumentare di attività e reagire formando un tumore acuto spodogeno. È evidente che essendo valida questa affermazione non sia necessario invocare la malaria per renderci conto dell'ingrandimento dell'organo.

Si è detto che l'aumento può mancare ed è logico in quei casi in cui l'emoglobinuria è assente o molto scarsa.

Non è facile dire se la milza partecipi con una produzione di emolisine al processo di distruzione globulare. Comunque sia, non si hanno, almeno per ora, dati sufficienti per poterlo affermare.

Fegato. - In rapporto con il tumore splenico è l'ingrandimento del fegato che si presenta, quando esiste, più o meno dolente.

L'aumento dell'organo è dovuto alle sue aumentate funzioni in quanto che il fegato ha anche il compito di elaborare i prodotti di dissoluzione degli eritrociti che per la vena splenica giungono dalla milza ed anche dal circolo generale. L'emoglobina disciolta nel sangue viene trasformata dal fegato in pigmenti biliari e a questa trasformazione cooperano la milza, il midollo osseo ecc.

Se all'organo giungono in modo abnorme i prodotti della dissoluzione globulare, esso aumenta fino all'estremo delle sue possibilità la capacità a trasformare in bile il pigmento ematico, con conseguente produzione di policolia e pleiocromia. Naturalmente il fegato, che raccoglie il prodotto di disfacimento dei globuli rossi e che compie un maggior lavoro, si ingrossa, la capsula si distende, il che dà ragione dei dolori spontanei e provocabili con la palpazione.

Anemia e reazione midollare nell'emoglobinuria da favismo. — Parlando del sangue ho detto come solo l'esame ematologico permetta di affermare nelle forme emolitico itteriche l'esistenza di una anemia sempre associata all'ittero e di precisarne i caratteri particolari.

L'ipoglobulia è costante e di intensità variabile. Si possono mettere in evidenza i rapporti stretti che legano l'anemia agli altri due fatti morbosi che nel loro complesso dimostrano la importanza della lesione ematica, la comparsa dell'ittero e lo ingrossarsi della milza coincidendo con l'aumento rapido dell'ipoglobulia; la loro diminuzione con il miglioramento clinico, la scomparsa con la guarigione.

Ad una anemia più o meno intensa corrisponde una altrettanto rapida reazione midollare la quale nei periodi acuti di deglobulizzazione raggiunge il massimo. Questo fatto, oltre a dimostrare che il sangue di questi ammalati ha raggiunto im-

provvisamente un periodo di completa instabilità, sempre temporanea, e che il midollo osseo reagendo fa tutti gli sforzi per sostituire i globuli rossi distrutti, ci dà ampi ragguagli sul tipo della reazione e sull'evolvere di essa. Il tipo di reazione che si riscontra anche nelle forme più gravi di emoglobinuria e che con vere crisi di sangue porta alla completa *restitutio ad integrum,* è spiegabile se si pensa alla genesi dell'anemia.

L'anemia nell'emoglobinuria da favismo è una anemia periferica emolitica; oligocitemia rapida e grave, oligoemia emolitica. La distruzione globulare è dimostrata oltre che dalla riduzione delle emazie e dell'emoglobina dalla presenza in circolo della elevata percentuale di eritrociti giovani in generale privi di nucleo e scarsi normoblasti.

La causa di ciò risiede nel fatto che, pur essendo rapida la reazione eritrocitogena midollare, il midollo osseo che non è colpito direttamente conserva integra la sua funzione eritropoietica per cui lascia passare nel sangue circolante solo le cellule mature o vicine ad esserlo.

La iperleucocitosi rientrerebbe nel novero delle leucocitosi da emolisi acuta ed intensa e sarebbe alle dipendenze della pronta reazione midollare il che è fatto costante ed è in fondo quel che avviene in altre forme di emoglobinuria. E che così sia lo dimostra la presenza, nella prima fase della malattia, della granulocitosi neutrofila. Essendo i neutrofili di provenienza midollare tale forma di leucocitosi sarebbe conseguenza di una aumentata attività irritativa del tessuto mieloide con passaggio in circolo non solo di un numero maggiore di granulociti neutrofili, ma anche di mielociti e metamielociti.

Tale attività del midollo, non permette di renderci conto delle vere modificazioni avvenute nella fase iniziale della malattia quando cioè l'emolisi non si sia ancora iniziata. Nè si hanno elementi sufficienti, se ci atteniamo alle manifestazioni emolitico-itteriche, per poter dire quali debbano o possano essere le prime e le vere variazioni ematologiche, poichè l'ammalato arriva all'osservazione del medico ad emoglobinuria avvenuta o quando essa è scomparsa.

Quindi le forme ittero-emoglobinuriche non possono in modo alcuno offrirci dati che siano di pertinenza del favismo più che dell'emoglobinuria.

Ed è perciò che la mia attenzione si è rivolta in modo spe-

ciale alle forme con emolisi molto scarsa, a quelle cioè nelle quali il favismo si presenta con un tipico quadro di shock (forme abortive, a tipo cefalalgico, ecc.).

Esaminerò nel capitolo della patogenesi quale valore dobbiamo dare alle variazioni ematologiche nelle forme minori.

Apparato gastro intestinale. — Nella forma ittero-emoglobinurica l'apparato digerente dà segni di sofferenza che si manifestano con pena gastrica, nausea, rigurgiti, vomito, diarrea con feci poltacee, semiliquide e mucose.

Non si hanno sicuri reperti anatomo-patologici per stabilire se questi fenomeni gastro-enterici sono dovuti ad un fatto irritativo della mucosa intestinale o non siano da interpretarsi come di natura riflessa. Anche questi sintomi che possono accompagnarsi alle forme emoglobinuriche in genere dovranno essere esaminati nella loro purezza allorquando si parlerà della patogenesi.

CAPITOLO QUINTO

Etiologia e patogenesi del favismo

L'eziologia e la patogenesi del favismo hanno assillato per tanto tempo le menti degli studiosi e dei ricercatori.

Se facile fu il tracciare il quadro clinico di questa malattia nelle sue linee generali e fondamentali, altrettanto difficile è sempre rimasto il chiarirne la causa e la genesi, per quanto esse potessero a primo aspetto sembrare palesi. Molti tentativi vennero fatti a tale riguardo e molte ricerche furono eseguite: ma l'argomento non ha potuto ancora avere la sua definitiva decisione.

Mi pare opportuno, prima di iniziare la trattazione della etiologia e patogenesi del favismo, seguendo i concetti da me antecedentemente esposti, esaminare brevemente le teorie che si sono succedute nel dominio dell'interpretazione, vagliando le ragioni che stanno contro o in favore di ciascuno di esse.

Già i primi ricercatori (MONTANO, GIROTTI e GRANDE) avevano riconosciuto che la comparsa del favismo avveniva per ingestione di minime quantità di fave, e che a volte era sufficiente perfino l'attraversare un campo di fave in fiore per esser colpiti dallo scoppio della malattia in modo più o meno grave. A queste osservazioni, che sono le più semplici, si unirono anche quelle di FRONGIA il quale, studiando il favismo nell'infanzia, aveva constatato come alcuni bambini lattanti ammalassero di favismo succhiando il latte della madre, che aveva mangiato fave.

Il fatto però che il favismo fosse frequente in zone malariche (Sardegna, Sicilia, Italia Meridionale) e si riscontrasse

per conseguenza assai spesso fra malarici, data anche la somiglianza dell'emoglobinuria da favismo con quella cosiddetta da malaria, aveva indotto alcuni studiosi a supporre che il favismo potesse avere un qualche rapporto con l'infezione palustre; ma nessun elemento probativo fu mai portato in appoggio a questa tesi, anzi tutte le indagini, prima e dopo, han deposto in modo decisamente contrario ad essa in quanto che nessuno è mai riuscito a trovare parassiti malarici circolanti nel sangue dei colpiti da favismo.

Si potè escludere anche l'intervento del fattore luetico o quello del chinino. Per il primo stanno contro i dati anamnestici, l'esame clinico e il reperto sierologico; per il secondo il fatto che molti malati di favismo vennero, e vengono spesso anche attualmente, trattati con chinino senza averne alcun diretto disturbo.

Per la genesi della malattia tre teorie si contesero il campo: 1) la tossica; 2) la parassitaria (compresa anche la anafilattica da parassiti delle fave di LUSENA e FRUGONI); 3) la anafilattica.

Teoria tossica. — Essa è la più antica ed essendo stata seguita dalla maggioranza degli autori e dei medici, è quella che ha trovato i maggiori consensi.

I sostenitori hanno riposto il favismo fra le forme di intossicazione alimentare come il latirismo e la lupinosi degli animali, ritenendo la malattia come determinata da una sostanza chimica ignota, ad alto potere tossico, contenuta prevalentemente nel frutto (semi e pericarpio) e nei fiori delle fave. L'essicamento e l'invecchiamento attenuerebbe il potere nocivo di questo veleno, senza però estinguerlo del tutto. Questa sostanza dannosa che agirebbe in soggetti particolarmente predisposti, colpirebbe l'individuo o per mezzo delle particelle odorifere della leguminosa in fiore, o per mezzo del frutto crudo o cotto.

In realtà non tutti i sostenitori erano sufficientemente convinti della bontà di tale concezione teorica. La predisposizione, l'ereditarietà non erano inoltre risolte da tale teoria. Infatti A. CONTI nel 1910 affermava come, contrariamente a tutte le altre intossicazioni, quella prodotta dalle fave, che si limitava a qualche contrada, avesse presa solo sopra pochi individui, i quali presentavano una predisposizione individuale o familiare, che si attenuava col tempo, ma non si spegneva.

« *Queste ed altre considerazioni,* dice il Conti, *che si potrebbero aggiungere, rendono meno facile l'interpretazione dei rapporti fra l'azione di questa leguminosa e la febbre ittero-emoglobinurica* ».

I sostenitori dell'intossicazione fabacea han creduto di tirare in loro favore la comparsa del favismo limitata esclusivamente alle località ove si coltivano fave e se ne consumano in gran quantità; il presentarsi della malattia nella stagione della fioritura e della maturazione di esse, la mancanza di un periodo di incubazione, l'insorgenza dei primi sintomi subito dopo l'inalazione del profumo dei fiori o l'ingestione del frutto, la breve durata della malattia, i disturbi provocati dall'odore dei fiori o dall'ingestione delle fave negli individui predisposti al favismo, gli esperimenti sugli animali, l'analogia con esso del quadro sintomatologico che si osserva in alcune intossicazioni vegetali.

Nè la ricerca della presunta sostanza chimica tossica, nè gli esperimenti sugli animali, portarono a risultati probativi.

Naturalmente la teoria tossica è stata e rimane ancora ipotetica e tale rimarrà fino a che non si riuscirà ad isolare dalle fave o dal fiore una sostanza capace di riprodurre nell'uomo o negli animali il caratteristico quadro della malattia nella sua vera espressione tossica, poichè con nessuna delle sostanze organiche fisse (vicina, convicina, colina, luteina, guanidina), venne riprodotto il favismo.

Molto recentemente la Mameli Calvino avrebbe trovato nel fusto (specialmente nello strato corticale), nei petali, nelle ovarie, nei frutti freschi, transitoriamente, una sostanza che presenta alcune reazioni dei glucosidi cianogenetici.

A parte il fatto che le ricerche non sono definitive e che anche esse navigano ancora nel *mare magnum* delle ipotesi, a parte la supposizione di un fermento del tubo digerente capace di scindere il glucoside liberando acido cianidrico, rimarrebbe sempre insoluto il favismo da fave cotte e da fave secche, nè si spiegherebbe l'ipersensibilità individuale.

La concezione tossica del favismo pur contando il maggior numero di sostenitori non può reggere alla critica, poichè, se la malattia fosse dovuta a una vera e propria intossicazione, lo scoppio del quadro morboso avverrebbe allorquando ne venisse ingerita o inalata la quantità tossica ed esisterebbe un

vero rapporto tra quantità di tossico e gravità dei segni clinici. Ma pur ammettendo che la genesi tossica possa spiegare il favismo, essa lascia sempre insoluta la peculiare caratteristica di esso che è la ipersensibilità individuale.

Si sono visti morire nelle 24 ore bambini che avevano ingerito pochi chicchi di fave o inalato casualmente i fiori ed invece presentare una forma mite individui che ne avevano ingerito una buona quantità o erano stati più a lungo in un campo di fave. Si noti poi che l'emolisi che si osserva nel favismo è sproporzionata alle minime quantità di fave ingerite. La malattia è sempre limitata ad un numero esiguo di abitanti di una contrada; i colpiti spesso appartengono a più membri ed a più generazioni di una stessa famiglia.

L'esperienza inoltre ha dimostrato come di un dato numero di persone che si cibano di fave o aspirano dei fiori anche contemporaneamente, solo qualcuna ammala di favismo e non avviene sempre che ammali della forma più grave colui che è stato più a contatto con i fiori o abbia mangiato di più della leguminosa.

Queste inoppugnabili osservazioni hanno spinto i sostenitori più recenti della genesi tossica ad ammettere che in Sardegna esistano fave tossiche e non tossiche, che la malattia possa dipendere dalla eventuale ed irregolare mescolanza delle prime con le seconde, per cui la colpa sarebbe delle fave e del terreno (Ferrannini).

Ad una probabile influenza del terreno avevano pensato anche i precedenti autori e molti medici l'avevan presa in considerazione. Infatti Gasbarrini affermò come la qualità di esso non dimostrasse alcun rapporto col diffondersi del favismo per constatazione sicura della malattia nei terreni più diversi, indipendentemente da ogni sistema di coltivazione delle fave. Nè occorre inoltre avere speciale competenza in agraria per sapere all'ingrosso in qual modo in Sardegna si coltivino le fave e quali siano i tipi di fave.

Esse variano per qualità di cottura a seconda del terreno dove vengono seminate. Il cosidetto *renalzu* si sfrutta per le fave di « buona cottura », cioè quelle che, seccate, serviranno per l'alimentazione invernale; negli altri terreni le fave pur essendo le stesse sono di « mala cottura » e si somministrano alle bestie. Questo che si verifica per le fave secche non ha

valore per le fave fresche le quali conservano tutte lo stesso gusto e lo stesso grado di cottura qualunque sia il terreno dove vengono coltivate, per cui il favismo da fave fresche non subisce l'influenza del terreno.

Ed allora come può reggere la teoria tossica basata sulla qualità del terreno e delle fave? E dovrebbe essere il terreno di Sardegna un terreno tutto speciale?

Che il terreno o i tipi di fave sarde non abbiano alcuna influenza ce lo dice un caso di favismo veramente dimostrativo avvenuto a Roma.

Qualche anno fa un sardo, il quale vivendo in Sardegna aveva nell'infanzia sofferto di favismo, per ragioni di commercio è costretto fermarsi a Roma. In un giorno di maggio, sperando che le fave del continente non fossero dannose come quelle della sua isola, volle mangiarle. Questo individuo alcune ore dopo presentava il quadro tipico dell'emoglobinuria da favismo.

È molto recente il lavoro di Borruso « Su un caso di favismo » (« Policlinico » Sez. Pratica, 1929, n. 10).

Trattasi di un sardo che si ammalò di favismo per aver mangiato fave romane.

Da ciò risulta che non può trattarsi di speciali sostanze tossiche proprie delle fave di Sardegna.

Di fronte a questi due episodi occorre domandarsi se la origine e la vera causa non sia da ricercarsi nell'individuo stesso, ossia nel terreno organico. È quel che si vedrà fra breve.

Teoria infettiva e parassitaria. — Neppure questa è di data recente. Già da molti anni il favismo ebbe, con scarso seguito, una teoria infettiva, microbica e parassitaria.

Cipriani credette che la sola causa possibile della malattia fosse da ricercarsi in un batterio il quale spiegasse la sua efficacia patogena quando la pianta era in fiore o il frutto era ancora ben tenero. Questa ipotesi non è stata però documentata da nessun reperto parassitario o batteriologico e quindi, lungi dall'essere bene accolta, è stata abbandonata.

Il De Semo affermò che il favismo osservato a Corfù fosse stato da qualche botanico attribuito ad un fungo speciale vivente nelle fave. Il Grande affermò anche di aver ottenuto dalla coltura di orine di un colpito da favismo delle colonie date da un bacillo corto simile a colibacillo. Tutte le ricerche fatte in

proposito anche da me ebbero costantemente risultato negativo.

Ma come spiegare con una infezione esistente nelle fave i casi di favismo dati dalla leguminosa sottoposta a prolungata cottura?

Recentemente LUSENA della scuola di FRUGONI in analogia con quanto era stato riscontrato da ANCONA per l'asma da grano pensò che il favismo, poichè esso è limitato prevalentemente alla Sardegna, potesse spiegarsi con una forma anafilattica da particolari parassiti delle fave.

Ma se l'anafilassi parassitaria potrà sembrare suggestiva, essa non regge alla critica perchè non esistono parassiti del seme fresco i quali tutti gli anni alterino le fave in zone le più diverse e lontane dell'isola. Che se anche così fosse nè il seme sarebbe mangiabile, nè si potrebbe spiegare il favismo determinato dai fiori e da fave secche, nè si comprenderebbe come la malattia avvenga solamente in quel numero limitatissimo di persone.

Teoria anafilattica. — Alcuni autori (PESCI, LOTTI, MANAI, MACCIOTTA, PRETI) hanno voluto includere il favismo nelle forme anafilattiche in analogia con altre forme di emoglobinuria che sarebbero di natura anafilattica. Questa concezione del favismo verrà esaminata più ampiamente in seguito.

Nell'intraprendere lo studio di questa malattia ho premesso come il favismo sia un fenomeno morboso complesso nel determinismo del quale intervengono fattori di ordine biologico insiti nella costituzione dell'individuo, fattori di ordine sociale dipendenti dall'ambiente e fattori di ordine chimico legati all'agente morboso.

Nel trattare l'eziologia quindi esaminerò:

1. Fattori predisponenti (condizioni genetiche della abnorme predisposizione reattiva).
2. Fattori concorrenti (di localizzazione, vie di ingresso).
3. Fattori ambientali (regione, professione, ecc.).
4. Fattori determinanti (agente morboso).

Oltre a questi fattori principali ve ne sono altri secondari da prendere in considerazione, poichè essi possono avere attinenza con l'argomento che sto per svolgere.

A) FATTORI PREDISPONENTI

Il constatare che di un numero più o meno grande di uomini che vivono in condizioni pressochè uguali di ambiente, di territorio, che sono esposti allo stesso contatto con i fiori e che mangiano le stesse fave, solo una piccola parte presenti ipersensibilità verso le fave o i fiori, non può essere spiegato se non ammettendo una speciale predisposizione.

Ma senza che sia possibile differenziarli nettamente, in quanto non esistono fatti o modificazioni che siano più propriamente ereditarie o alterazioni insorte dopo la nascita, lo studio accurato di numerosi casi e sopratutto i rilievi anamnestici ci portano a dover prendere in considerazione *fattori ereditari* e *fattori acquisiti* i quali nel loro insieme costituiscono gli elementi costituzionali predisponenti.

Ereditarietà. — Il concetto di ereditarietà trova conferma nella natura familiare del favismo.

Infatti anche considerando l'ereditarietà nel senso più stretto e cioè come eredità omologa, ossia, che nella famiglia in linea diretta o collaterale vi sia uno o più individui ipersensibili al favismo, la percentuale dei casi è già alta. Dei soggetti colpiti da tale malattia, oltre la metà (60-70 %) hanno sicuramente una storia familiare positiva essendo dimostrabile nella loro ascendenza la comparsa del favismo. Si trovano individui provenienti da famiglie bilateralmente colpite dalla malattia, ma nel maggior numero dei casi la provenienza è da famiglie unilateralmente gravate (solo nel padre o solo nella madre). Il fattore ereditario sembra quindi sottoposto alle leggi di Mendel e comportarsi come un abbozzo ereditario dominante.

Questo studio meglio approfondito potrà offrire dei rilievi interessantissimi (studio dei gruppi sanguigni). Se invece si considera l'ereditarietà eterologa, cioè in una famiglia non solamente si ricercano i casi di favismo, ma si considerano tutti gli stati morbosi che ormai vanno sotto il nome di malattie allergiche, allora l'influenza dell'ereditarietà nel favismo non è più precisabile nella sua vera entità.

Il favismo, bisogna tenerlo presente, dobbiamo prospettarcelo come una malattia nella quale esiste una ipersensibilità veramente specifica.

Ma come dobbiamo figurarci il fattore ereditario nel favismo?

Quali presupposti delle reattività sono trasportabili dagli ascendenti ai discendenti?

In che cosa consiste il fattore ereditario?

Esistono delle alterazioni organiche attribuibili ad esso e rilevabili?

È sempre necessario il fattore ereditario?

Alla prima domanda si potrebbe rispondere qualora si conoscessero questi presupposti o se si conoscesse per lo meno il meccanismo delle reazioni allergiche; ciò non è, quindi anche per il favismo qualunque teoria ha solo valore di supposizione.

Per le malattie allergiche in genere si ritiene che non si erediti la malattia, ma solo la predisposizione alla malattia; la ipersensibilità latente e generica diventa manifesta e specifica solo dopo un contatto più o meno lungo con la sostanza sensibilizzante.

Secondo vari autori, infatti, non si eredita nè la specificità nè il tipo di reazione. Se qualche volta è manifesta negli ascendenti e discendenti la stessa predisposizione specifica bisogna pensare a fattori esposizionali ed a circostanze identiche (identica professione, costanza della flora regionale, permeabilità ereditaria della mucosa intestinale, ecc.).

Tanto la specificità come il tipo di reazione in molti casi diventano manifesti successivamente; perciò come proprietà acquisibili, sono totalmente o in alto grado indipendenti dal fattore ereditario, e si acquistano per lo più con contatti ripetuti con le sostanze *sensibilizzanti* identiche alle sostanze *provocatrici*.

Queste due constatazioni troverebbero conferma nel fatto che la predisposizione specifica di regola non è presente alla nascita, ma si rende palese negli stadi ulteriori di sviluppo extra-uterino. Infatti se si raccoglie l'anamnesi con accuratezza nelle malattie allergiche (per es., nell'asma da fieno) si constata che i sintomi compaiono dal nono al decimo anno in su (10°, 20°, 30°), il che vuol dire che è necessario, nel soggetto predisposto, un periodo di sensibilizzazione più o meno lungo perchè si crei lo stato allergico. Occorre però tener presente che l'inizio è precoce negli individui con eredità bilaterale più che in quelli con eredità unilaterale ed in questi più che nei soggetti con storia familiare negativa.

Esaminando con accuratezza la predisposizione nel favismo dobbiamo obbiettivamente riconoscere che per tale malattia si ha una eredità e un tipo di reazione veramente specifici, l'esistenza dei quali è chiaramente dimostrabile tra gli ascendenti e i discendenti in una percentuale molto elevata.

Se ha scarso valore per le malattie allergiche in genere il verificarsi tra ascendenti e discendenti una stessa predisposizione specifica, spiegabile con fatti ambientali, professionali ecc., tale constatazione assurge ad importanza di prim'ordine nel favismo per il quale solo per il minor numero di casi possiamo invocare altri fattori che non sia l'ereditarietà nel senso stretto della parola.

Il favismo è per lo più malattia della prima infanzia e come tale non è ammissibile che avvengano ripetuti contatti. In generale bastano pochissimi contatti ed anche uno solo perchè esploda la malattia, il che dimostra che la predisposizione ereditaria familiare offre la maggiore importanza.

Io penso che nel favismo anche se non si erediti una sensibilità specifica in senso stretto, sia necessario tener conto di un complesso di fattori. Certo è che in tutti i casi si constata sensibilità solo per le fave e per i fiori di esse. I contatti sensibilizzanti intensi e frequenti, l'alimentazione unilaterale, pur avendo valore, non assurgono a grande importanza e non aumentano notevolmente la percentuale degli ipersensibili tra una data massa di uomini. Con ciò non voglio restringere, come vedremo in seguito, il concetto di predisposizione nel favismo al solo abbozzo ereditario, ma intendo solo dare ad esso la prevalenza.

L'età e il modo d'insorgenza, lo scarso numero di contatti i quali dimostrano che la specificità e il tipo di reazione si manifestano rapidissimamente e che l'abbozzo ereditario è in rapporto stretto con proprietà insite nell'organismo, ci fa ritenere che nel favismo, pur non essendo la predisposizione specifica di regola insorta fin dalla nascita si abbia il più delle volte uno stato di ipersensibilità massima. A conferma di questo vale il riscontrare i casi di favismo nel periodo di allattamento e nei primissimi anni di età. L'aver riscontrato casi di sensibilizzazione durante la vita intra-uterina nei quali lo scatenamento è avvenuto durante l'allattamento materno ci dice quale e quanta importanza abbia tanto la predisposizione quanto il grado di ipersensibilità nel favismo.

In realtà si nota ritardo nella comparsa dei fenomeni morbosi in quei casi nei quali la ipersensibilità si presume acquisita per l'assenza dell'ereditarietà familiare. In condizioni abituali di vita con rare possibilità di sensibilizzazione il riscontrare in grandissimo numero gli ipersensibili dimostra che ci troviamo di fronte a soggetti massimamente predisposti.

Nella malattia in parola inoltre *la predisposizione individuale mai assurge al grado di predisposizione di specie,* ed i contatti sufficientemente grandi e frequenti più che determinare in tesi generale fatti di ipersensibilità diffusi a un gran numero di persone, portano a costituire uno stato di refrattarietà.

Il favismo, che è malattia di un numero limitato di persone, è per lo più malattia delle stesse persone.

È difficile dire in che cosa consista il carattere ereditario.

I lavori di WIDAL hanno dimostrato che nei soggetti sensibili esiste una instabilità particolare dell'equilibrio colloidale, cioè una tendenza anormale del plasma sanguigno a lasciarsi alterare nella sua costituzione fisica da cause che restano senza influenza sul plasma normale. Gli ipersensibili avrebbero questa instabilità umorale ereditaria o acquisita (fragilità dell'equilibrio vago-simpatico che risulta costituita verosimilmente da uno stato di ipocalcemia legato a turbe endocrine) e le crisi di malattia sarebbero sotto la dipendenza di uno schok colloidoclasico d'ordine anafilattico.

Vari autori, per le malattie allergiche in genere, ripongono il fattore costituzionale allergico in una abnorme vulnerabilità e permeabilità congenita delle mucose e della cute, in una eccitabilità ereditaria ed insolita della muscolatura bronchiale (per l'asma da pollini) in una predisposizione neuropatica, in una ipereccitabilità ereditaria dell'apparato vaso motore, in una anomalia funzionale costituzionale di tutto il sistema neuro vegetativo; *in una particolare struttura fisico-chimica delle membrane cellulari;* fattori tutti che renderebbero facile l'ingresso nell'ambiente umorale di sostanze eterogenee e in tal guisa possibile la produzione dello stato di ipersensibilità.

In realtà per nessuna di tali condizioni può dimostrarsi il carattere ereditario e tanto meno si può affermare che un individuo che presenti tali predisposizioni debba essere un ipersensibile fin dalla nascita o diventarlo nel corso della sua esistenza.

Ma se ognuna di per sè è insufficiente per poter spiegare tutti i fenomeni, tutte insieme rendono più comprensibili gli stati di sensibilizzazione.

Per il favismo si può ammettere che in via ereditaria esista una aumentata permeabilità delle mucose; stati di insufficienza di qualche organo i quali facilitino il passaggio in circolo di sostanze che portano alla determinazione dello stato di ipersensibilità.

Ma la permeabilità delle mucose non sarebbe per se sola sufficiente a spiegare il quadro morboso in quanto antecedenti ricerche han dimostrato come tale permeabilità avvenga anche in soggetti normali senza che per ciò si determini la malattia. Si hanno infatti numerose esperienze che dimostrano la permeabilità della mucosa gastro-enterica. Verosimilmente si potrà pensare che affinchè l'ipersensibilità avvenga, si abbia in via ereditaria un arresto o una diminuzione di poteri difensivi.

Ma se l'ereditarietà è stata osservata e riscontrata nella gran maggioranza dei casi, dobbiamo ritenere che non è tutto e non è sufficiente a spiegare tutti i casi di favismo.

L'esperienza dimostra come il fattore ereditario non sia presente in tutti i casi e che alcuni individui diventino ipersensibili in una età piuttosto avanzata senza che nei precedenti familiari si riesca a rintracciare antecedenti ereditari.

È da ritenersi quindi che indipendentemente dal fattore ereditarietà si verifichino stati morbosi i quali sieno capaci di determinare quelle modificazioni che sono abitualmente costituzionali e che stanno come fondamento dello stato di ipersensibilità e altre ancora che possano contribuire alla produzione di esse. Possono esistere insomma, sia pure in via eccezionale, modificazioni organiche che in via acquisita agevolino l'impiantarsi dello stato di ipersensibilità. In soggetti che stanno a contatto per un tempo sufficiente con la sostanza di alto potere sensibilizzante lo stato di ipersensibilità può prodursi all'infuori dei fattori predisponenti ereditari.

Ho detto in precedenza come il favismo sia prerogativa dell'infanzia e riferendoci ad essa occorre tener conto di fattori anatomo-funzionali che hanno grande importanza nella prima età.

Il bambino è tanto più indifeso quanto più giovane egli è, per quella impreparazione di tutto il sistema cellulare e per

l'assenza o insufficienza di tutti i poteri di difesa. L'epitelio intestinale (e forse anche tutte le altre mucose del bambino) non costituisce una membrana impermeabile; la mucosa si comporterebbe come un filtro i cui pori possono essere attraversati da particelle voluminose di albumina non ancora modificata o da altre sostanze anch'esse non perfettamente denaturate contrariamente all'adulto in cui l'epitelio dei villi costituisce una membrana dializzante per cui i granuli d'albumina non possono, in via normale, attraversarlo se non sono arrivate allo stato di peptone.

D'altronde si può anche ammettere che bastino piccole lesioni di ordine biochimico per inibire in determinati punti la funzione difensiva della mucosa.

Nè dobbiamo perdere di vista la instabilità ormonica dell'età infantile, le variazioni di equilibrio endocrino nell'età pubere, le disfunzioni nel periodo della meno-pausa, certi stati di squilibrio neuro-vegetativo, modificazioni in dipendenza di interventi operatori, ecc.

Ho osservato come vi sono individui che guariscono dal favismo non appena raggiungono l'età pubere; la vita genitale femminile ha una evidente influenza in quanto si trovano donne che dicono essersi dissensibilizzate con la gravidanza o dopo la meno-pausa, mentre altre si riammalano col sopraggiungere di questa.

Tali eventualità ci dicono quale e quanta influenza abbiano sull'evolvere dello stato di ipersensibilità e sul determinismo della malattia l'equilibrio neuro-vegetativo, le modificazioni del sistema endocrino, le variazioni della struttura biochimica.

Ancora devo ricordare il largo contributo dato dai sardi annualmente alla malaria.

È difficile che in Sardegna si sfugga in ogni età all'infezione palustre e sono comuni le infezioni che hanno inizio fin dal primo mese di vita.

Sappiamo inoltre quanto la malaria influisca sull'equilibrio e sulla stessa costituzione dei giovani organismi e quali alterazioni determini a carico della milza, del fegato, del sistema ematopoietico ed endocrino.

Il fegato già alterato da ripetute infezioni malariche subisce notevoli modificazioni nella funzione proteopessica per cui esso non sarebbe più capace di fissare e metabolizzare i

prodotti della digestione proteica ancora incompleta provenienti dall'intestino. Se a questo si aggiunge un apporto di materiale proteico eccessivo per alimentazione o incongrua o troppo copiosa, ben si comprende come sia facile il passaggio in circolo di albumine non elaborate.

Si sa d'altronde quanto siano frequenti nei villaggi di Sardegna le forme gastro-intestinali infantili per alimentazione incongrua e copiosa. L'alimentazione fabacea che si fa fin dal primo anno di vita nei bambini è di uso molto frequente.

Ho accennato in precedenza come WIDAL, LERMOYEZ e ABRAMI nel 1914 avessero dimostrato negli ipersensibili una speciale instabilità dell'equilibrio colloidale che si estrinseca con quel complesso sintomatico che caratterizza la crisi emoclasica, espressione di diatesi colloidoclasica.

Il passaggio in circolo, in un ipersensibile, di una sostanza con funzione antigenica, qualunque sia la via di introduzione, determinerebbe improvvisamente uno squilibrio vascolo-sanguigno rappresentato da ipotensione, leucopenia, inversione della formula leucocitaria, ipercoagulabilità del sangue, diminuzione dell'indice refrattometrico del siero di sangue.

Il segno più importante di tale squilibrio è rappresentato dalla leucopenia, che è, di per sè sola, secondo WIDAL, il segno sufficiente e rivelatore della crisi emoclasica.

A parte il valore di tale prova la quale in questi ultimi anni è andata spogliandosi di quell'interesse che dagli autori francesi le era stato attribuito, tuttavia, per quel che vale, nel favismo mi è stato possibile riscontrare (vedi forme cliniche), in alcune forme, una netta crisi emoclastica.

B) FATTORI CONCORRENTI

Esaminando i fattori ereditari ed acquisiti i quali rendono taluni individui più facilmente sensibili alle fave o ai fiori di esse, ho detto come questo stato di ipersensibilità possa mantenersi latente o possa manifestarsi sotto forma di quadri morbosi.

Abbiamo visto anche come nel favismo la stessa sostanza possa dare origine a quadri morbosi un po' diversi da quello fondamentale. Questo fatto, anzichè alle sostanze sensibilizzatrici è legato a sensibilità individuali. Ora la sensibilità locale

o la speciale reattività di un dato organo servono a spiegarci le vie di penetrazione.

A seconda della via d'ingresso si distinguono due tipi di favismo:

a) favismo da ingestione determinato dal passaggio attraverso il tubo digerente della sostanza sensibilizzante;

b) favismo da inalazione determinato dal passaggio della sostanza sensibilizzante attraverso l'apparato respiratorio o meglio ancora per la via nasale.

Spesso quel determinato individuo ammala di tutte e due le forme, però non sono infrequenti i casi in cui le due vie di ingresso rimangono differenziate, il che spiega l'importanza delle condizioni di localizzazione.

Si è potuto dimostrare che il favismo avviene più per ingestione che per inalazione (su 1211 casi, 752 si ebbero per ingestione) e che il favismo da inalazione si contrae per azione diretta sull'olfatto, mai aspirando i fiori a narici chiuse. Infatti l'esperimento ha reso noto come tenendo le narici chiuse l'odore non dia alcun disturbo, mentre questo insorge a narici aperte. Quindi, oltre ai fattori predisponenti ereditari o acquisiti, dobbiamo prendere nella dovuta considerazione condizioni di localizzazione, intendendo per queste quelle modificazioni individuali di singoli apparati o parti di essi che servono a fissare, localizzare e a dirigere la sostanza sensibilizzante, senza di che non potrebbe avvenire la sensibilizzazione.

A che cosa sia attribuibile la proprietà di reazione locale non si può dire. Si può ritenere in via di ipotesi che esistano cause localizzanti e predisponenti che facilitano l'entrata in circolo di cause nocive:

a) aumento di permeabilità della mucosa nasale che faciliti il passaggio della sostanza nociva;

b) uno stato di ipersensibilità locale determinato dalla via di introduzione della sostanza sensibilizzante.

Non si hanno finora dati sufficienti per poter ammettere alterazioni anatomiche o funzionali a carico della mucosa nasale o intestinale.

Questo stato di modificata reattività locale potrà dipendere dal terreno organico nel qual caso la causa concorrente si può considerare come dipendente dalla causa predisponente, essendo essa pure legata a quello squilibrio umorale o cellulare

che rende l'individuo pronto a reagire a quella data sostanza che normalmente è senza effetto in un soggetto sano.

C) FATTORI AMBIENTALI

Se i contatti sensibilizzanti con una stessa sostanza aumentano di intensità e di frequenza, può aumentare la percentuale degli ipersensibili tra una data massa di uomini perchè anche minimi gradi di predisposizione diventano manifesti con l'aumentare delle cause.

Pur tuttavia ai fattori ambientali nel favismo non si può dare eccessiva importanza. Ho detto in precedenza come nel favismo mai la predisposizione individuale assurga a predisposizione di specie.

Regione. — Il tipo di flora regionale ha nel favismo una importanza relativa poichè mentre si hanno casi di favismo in zone in cui la coltivazione di fave non è eccessiva, possono essere scarsi i casi in territori dove le fave sono molto coltivate.

Professione e condizione sociale. — Anche la professione e la condizione sociale non hanno importanza predominante come nelle forme allergiche, poichè se è vero che sono maggiormente colpiti dal favismo i poveri e i coltivatori dei campi non si può negare che la malattia scoppi in qualunque ceto di persone.

A differenza dell'asma, per la quale ha notevole influenza la professione tanto da parlarsi di asma professionale, si hanno numerosi casi di favismo in individui che non attendono alla coltivazione dei campi.

D) FATTORI DETERMINANTI

Affinchè un dato individuo diventi ipersensibile alle fave, occorre una speciale modificazione del terreno organico; perchè la malattia scoppi occorre la causa determinante.

Non si può negare e l'osservazione è concorde nel riconoscerlo, che le fave e i fiori di esse rappresentano effettivamente il visibile, il constatabile ed immediato momento occasionale nella provocazione del quadro morboso. Si tratta di

individui che ammalano improvvisamente per avere ingerito quantità anche minime di fave fresche, il più spesso crude, ma talora anche cotte, raramente secche, o per avere attraversato un campo di fave in fiore; si ha quindi la costanza del fenomeno in seguito all'ingestione di fave o inalazione dei fiori.

Esiste quindi un nesso eziologico fra la sindrome morbosa del favismo e le fave, tanto è vero che la malattia si presenta in un'epoca dell'anno ben determinata che va dall'aprile al giugno che coincide con il periodo di fioritura e maturazione delle fave, e che i primi sintomi si hanno subito o dopo brevissimo tempo dalla inalazione dei fiori o dall'ingestione dei semi. I rari casi osservati all'infuori di questa epoca, devono attribuirsi all'ingestione di fave secche.

E) ALTRI FATTORI EZIOLOGICI

Distribuzione geografica. — Il favismo che era diffuso a tutto il bacino del Mediterraneo è andato restringendosi gradatamente alla Sicilia, al mezzogiorno d'Italia e alla Sardegna. Casi di favismo vengono osservati nella provincia di Roma, Pisa e Mantova. Recentemente la malattia apparve solamente diffusa fra i Sardi. Ma in Sardegna stessa dove secondo l'opinione di qualcuno, si è trincerato il favismo (non abbiamo dati sufficienti per poterlo affermare o negare) essa sembrerebbe variamente distribuita. È rara nella provincia di Nuoro e nell'Iglesiente, rarissimo nel Tempiese. In molte regioni d'Italia e sopratutto all'estero è sconosciuta.

Influenze cosmiche. — Da alcuni medici e dalla popolazione stessa si ritenne che le pioggie prolungate determinassero un ostacolo allo sviluppo del favismo. Tutt'ora quando piove abbondantemente specie in prossimità dell'epoca della fioritura delle fave capita di sentir dire dai contadini, nei paesi in cui il favismo si verifica con più frequenza, che la malattia sarà molto scarsa. Si è potuto quest'anno constatare la falsità di tale supposizione in quanto nonostante le pioggie abbondanti dell'inverno e della primavera e nonostante la notevole scarsità di raccolto delle fave la malattia si è presentata in un gran numero di casi. Tuttavia rimane ancora oscuro se possano esercitare qualche influenza sullo sviluppo della malattia

le variazioni barometriche, una temperatura superiore a quella media della stagione, una umidità eccessiva, i venti, ecc.

Sesso. — Per quanto il favismo sia più diffuso nei maschi, non è possibile stabilire l'influenza del sesso perchè la prevalenza degli uomini sulle donne sta nel fatto che quelli più di queste sono esposti all'azione delle cause determinanti la malattia durante la coltivazione e maturazione della leguminosa.

Età. — I bambini sono più colpiti degli adulti e in numero eccezionale i poppanti ed i vecchi.

La percentuale è minima dopo i 30-40 anni, però si osservano casi anche in tarda età.

Piga ha osservato un caso in un individuo di 63 anni; a me è capitato osservarne uno a 67 anni e l'altro a 70 (nell'infanzia avevano sofferto di emoglobinuria da favismo).

La percentuale alta nei bambini oltre ad attribuirsi ai fattori ereditari ha la sua ragione nel fatto che gli adulti, che già nell'infanzia hanno sofferto di favismo, si astengono dall'ingerire fave fresche, per cui, essi più frequentemente soffrono di favismo da inalazione.

Non è da credere che molti individui ammalino di favismo perchè ghiotti di fave. In generale i predisposti sentono ripugnanza per tale leguminosa e se ne cibano perchè suppongono di essere guariti o perchè sono costretti da ragioni di alimentazione, la quale in quel periodo è prevalentemente fabacea.

CARATTERISTICHE DELL'IPERSENSIBILITÀ NEL FAVISMO

La ipersensibilità nel favismo ha in generale una certa uniformità nel periodo di insorgenza. La malattia che esplode per lo più nell'infanzia può iniziare tanto nei primissimi mesi di vita come nell'età matura verificandosi quest'ultima eventualità in individui più facilmente sottoposti al contatto con i fiori o che saltuariamente hanno mangiato fave fresche. Questi casi sono in verità eccezionali.

Di regola per il favismo non occorre un lungo e replicato contatto, il che fa supporre che la sostanza nociva sia dotata di un altissimo potere sensibilizzante; dosi minime di essa sono infatti sufficienti a produrre la malattia in forma grave.

La comparsa di manifestazioni cliniche di questa forma morbosa in bambini durante l'allattamento materno può far sorgere il dubbio che questi individui non abbiano avuto in precedenza contatto con le fave o con i fiori (ipersensibilità senza sensibilizzazione). Ma a parte il fatto che tanto la sensibilizzazione come lo scoppio del quadro morboso può essere determinato dai soli fiori, questi casi possono avere la loro spiegazione se vengono prese in considerazione le seguenti ipotesi:

1) le fave che figurano nella dieta della madre possono essere passate nel latte;

2) la sensibilizzazione può essere avvenuta per il tubo gastro-enterico materno durante la vita intra-uterina;

3) la sensibilizzazione può essere avvenuta per via inalatoria.

Autori americani hanno documentato tali possibilità di sensibilizzazione corrispondenti in qualche caso ad una specie di trasporto passivo.

Durata. — Non è definibile la durata dello stato di ipersensibilità nel favismo. Si è potuto constatare che è più lunga quella da inalazione e che col tempo tanto l'una quanto l'altra tendono ad attenuarsi. Non è infrequente osservare che ai vari attacchi di emoglobinuria grave succedono manifestazioni più miti le quali più propriamente interessano qualcuno di quegli apparati che maggiormente son colpiti nella forma itteroemoglobinurica. La scomparsa inoltre è spesso legata a modificazioni dell'equilibrio organico.

Allo scoppio dell'attacco emoglobinurico segue una fase di assoluta dissensibilizzazione durante la quale l'organismo è completamente refrattario a qualunque altro attacco della sostanza scatenante lo shoc; ma non si può dire quanto duri questo stato di refrattarietà.

Se l'ipersensibile non mangia fave fresche o non ha contatto con i fiori stà in perfetta salute, ma lo stato di sensibilità è sempre presente sebbene col tempo tenda in generale ad attenuarsi, basta tuttavia un nuovo contatto perchè la malattia esploda nuovamente.

Vi sono persone che ad ogni primavera cadono ammalate o ingerendo la leguminosa od anche transitando o lavorando in campi coltivati a fave; al contrario, si trovano individui nei

quali, dopo un primo attacco o dopo una serie più o meno lunga di attacchi, interviene un periodo di refrattarietà (che può continuare per vari anni o definitivamente per tutta la vita) durante il quale la causa occasionale non è più capace di provocare alcun danno. Ad un certo punto la reattività ricompare senza potersi stabilire a quali intimi e certo complessi fattori dell'organismo il fatto possa essere collegato.

Grado. — Anche esso è imprecisabile qualitativamente, ma se il semplice transito attraverso un campo di fave in fiore o solo pochissimi contatti dànno la sensibilizzazione si potrà dedurre che piccolissime dosi siano sufficienti per la sensibilizzazione e per lo scoppio della malattia e che l'organismo in generale è sensibile in altissimo grado.

Si nota ciò nonostante una variabilità nel grado, la quale è in rapporto all'individuo in quanto una gravissima emoglobinuria segue ad ingestione di quantità minime di fave e una emoglobinuria lieve compare dopo ingestione di grandi quantità.

Da notare poi che esistono stati di sensibilità totale, specifica, cioè individui sensibili ai fiori, alle fave fresche e secche crude e cotte.

Specificità. — Nel favismo si ha una vera specificità e unica sensibilità.

L'ammalato è sensibile solamente alle fave od ai fiori. Di tutti gli ammalati da me osservati nessuno ha presentato altre forme di ipersensibilità.

Le sostanze sensibilizzanti nel favismo

Le sostanze, ormai ben note, veramente specifiche, capaci cioè di produrre la malattia sono:

a) il seme fresco crudo o cotto delle fave;

b) i fiori;

c) il seme secco crudo o cotto.

Queste sostanze (esclusi i fiori) fanno parte dei comuni alimenti usati in Sardegna, anzi, nella stagione invernale, costituiscono in certe zone l'alimento preponderante.

Conviene ora indagare quali componenti di queste sostanze rappresentino la parte attiva, cioè la sostanza capace di determinare nell'ipersensibile i fenomeni della corrispondente ipersensibilità.

Allo stato attuale poco ancora potrei dire poichè le ricerche iniziate in collaborazione con PINELLI (sulla natura delle sostanze sensibilizzanti nel favismo, l'enzimo reazione negli ipersensibili, ecc.), tendono alla soluzione di questo problema.

Pur tuttavia dopo aver preso in considerazione alcune proprietà di tali sostanze esaminerò la questione da un punto di vista generale.

Lo studio di esse ci mette immediatamente di fronte ad un primo quesito: la sostanza o le sostanze attive contenute nelle fave fresche o secche sono identiche a quelle contenute nei fiori?

Se tanto le fave che i fiori determinano lo stesso quadro morboso dovremo dedurne che la sostanza attiva deve essere la stessa e deve essere in essi ugualmente distribuita.

Solubilità in acqua. — La sostanza attiva è solubile in acqua; che così sia lo dimostra chiaramente il risultato delle prove sperimentali poichè con gli estratti acquosi delle fave mi è stato possibile riprodurre negli animali l'emoglobinuria.

Stabilito che la malattia si determina con l'ingestione dei semi di tale sostanza, deve far parte integrante di essi.

Solubilità in alcool-etere-cloroformio. — Non altrettanto si può dire per queste sostanze poichè mai con queste soluzioni mi è stato possibile sensibilizzare gli animali.

Resistenza al calore. — Ho premesso come la malattia si determini con le fave crude o cotte indifferentemente; la cottura anche prolungata non modifica affatto nè il potere sensibilizzante nè lo scatenante.

Composizione chimica delle fave. — Le fave sarebbero costituite da:

Sostanza secca	79,6-92,1
» azotata	9,7-31,5
Grasso greggio	0,8- 3,3
Estrattivi inazotati	40,4-61,0
Fibra greggia	2,9-12,6
Ceneri	3,2

La quantità dell'albumina e delle sostanze azotate è in rapporto con lo stato di maturazione della leguminosa. Infatti anche negli estratti acquosi che ho allestito per le ricerche sperimentali i limiti dell'albumina oscillavano fra un minimo di

1 ‰ nelle fave fresche ed un massimo di 7,5 ‰ per le fave secche e quelli dell'azoto totale fra 2,24 ‰ e 3,64 ‰.

In quale di tali componenti risieda la parte attiva che, innocua per la generalità degli individui, è capace di provocare in quel dato soggetto sensibilizzato i fenomeni delle corrispondente sensibilità non è possibile dire. Allo stato attuale delle nostre conoscenze sulle sostanze organiche in genere e particolarmente dei derivati proteici non è possibile spingere, come dice Bastai, tanto oltre le indagini. Non credo però siano imputabili le albumine nella loro struttura grossolana perchè se così fosse non si saprebbe spiegare il perchè le fave secche che sono così ricche di albumina determinino in via eccezionale il favismo che è così frequente per le fave fresche e per i fiori. Perchè bisogna pur ricordare che le fave secche, anche se in via eccezionale determinano il favismo, servono a dimostrare che anche in esse è contenuta la sostanza sensibilizzante in dose sufficiente a far esplodere la malattia negli ipersensibili totali.

Per il favismo come per altre malattie da ipersensibilità (asma anafilattico), forse i costituenti più abbondanti e grossolani sono raramente in causa, mentre avrebbero valore i costituenti più piccoli.

Caratteri biologici. — Si può solo in via di ipotesi presumere che le fave e i fiori abbiano potere di antigene, ma la prova certa ci viene data dalle ricerche sperimentali che esporrò in seguito.

D'altronde è ormai risaputo che gli alimenti hanno potere di antigene.

Accennato alle proprietà ed ai caratteri chimici e biologici di tali sostanze, resta da vedere il comportamento di esse in linea generale.

Il comportamento di tali sostanze (fave, fiori) certamente deve essere in rapporto alla costituzione di esse, alla facilità e al modo di penetrazione in un organismo il quale presenti una reattività variabile da caso a caso chè altrimenti non si saprebbe spiegare la distanza di tempo che intercorre tra l'ingestione e le crisi da favismo, distanza diversa da soggetto a soggetto, tanto da dare l'impressione che in alcuni casi basti

l'immediato contatto con la mucosa digerente ed in altri casi sia necessario un assorbimento ulteriore.

Ma oltre che con una varia reattività individuale tale comportamento potrebbe essere spiegato (come dice Frugoni per l'asma anafilattico) ammettendo che talora non sia già l'alimento in sè e per sè a determinare i fenomeni morbosi ma piuttosto sieno in giuoco sostanze proteiche che prodottesi durante la digestione, forse anche per azione batterica, e che avrebbero una certa analogia con l'istamia.

Questo concetto che, pur degno di attenzione, ha sempre valore di ipotesi, potrà spiegare alcuni casi mentre per altri la rapidità o la lentezza d'insorgenza dello scoppio della malattia potrà essere in relazione con una maggiore o minore facilità di passaggio di particelle alimentari attraverso le vie digerenti, di particelle presumibilmente della stessa composizione chimica di queste, per la via nasale, nel favismo da inalazione.

Il favismo è una malattia allergica

Esaminate le caratteristiche della malattia mi pare opportuno rivolgere l'attenzione al concetto fondamentale, se cioè il favismo sia una malattia allergica. Ma per risolvere tale quesito è necessario fare un passo indietro nel vecchio campo della anafilassi umana.

Al concetto di confusione, indizio di insufficienza di esatte cognizioni, secondo il quale tutti i fenomeni di ipersensibilità umana erano indifferentemente riferiti ad anafilassi, subentrò un tentativo di chiarificazione e di limitazione di termini.

Lasciando da parte la complessa classificazione di Coca secondo il quale non esisterebbe nell'uomo vera anafilassi in quanto le sindromi umane da spontanea sensibilità (*atopia*) avrebbero maggior somiglianza con le idiosincrasie medicamentose che non con la sindrome anafilattica degli animali, il termine di ànafilassi, da alcuni autori, venne ristretto al concetto di reazione antigene-anticorpo. Il concetto di *allergia* invece (secondo la concezione di Pirquet) che etimologicamente vorrebbe significare alterata reattività, venne adottato da Doerr con un significato più vasto per designare qualunque reazione anormale, più o meno svelata e consistente in reazioni antigene-

anticorpo (anafilassi), e quelle manifestazioni allergiche di alterata reattività nelle quali non è stata dimostrata una reazione antigene-anticorpo (WELLS).

Il concetto di allergia sarebbe quindi sufficientemente vasto per comprendere tutte le reazioni anormali e indicare la loro parentela con l'anafilassi che dell'allergia sarebbe una forma particolare, tanto più che DOERR stesso affermò come l'idiosincrasia e l'anafilassi sieno fenomeni strettamente vicini e che anche volendo esser cauti a non identificare pienamente i due fenomeni occorre almeno ammettere che si tratti di manifestazioni di una stessa condizione.

Fu sentito così il bisogno di riunire tutte le forme di ipersensibilità naturale nell'unico campo delle malattie allergiche.

Oggi col nome di *malattie allergiche* si riuniscono vari quadri morbosi i quali hanno come base un carattere comune, la ipersensibilità, la quale starebbe a rappresentare quel gruppo di fenomeni biologici osservati primamente nel campo della patologia sperimentale.

Questa ha dato come fondamento di essa tre constatazioni di fatto:

1) stato di sensibilizzazione attiva specifica;

2) stato di sensibilizzazione passiva;

3) dissensibilizzazione o meglio insensibilizzazione (impedimento con dosi subliminari all'istituirsi di uno stato di ipersensibilità).

Teoricamente la sindrome clinica dovrebbe, per corrispondere alla sindrome da laboratorio, presentare i tre caratteri suddetti e cioè: *sensibilizzazione specifica, trasmissione in via passiva, dissensibilizzazione graduale*. Unica malattia che presenti questi caratteri è la malattia da siero, considerata come la malattia allergica per eccellenza.

Ma bisogna riconoscere che non tutte possono presentare i tre caratteri tipici nella patologia umana.

Se il trasporto passivo è stato dimostrato in qualche caso non pare sia possibile dimostrarlo con assoluta costanza in tutti; nè l'allergene nell'uomo, che non sempre può essere noto e dimostrabile, costituisce tutta l'eziologia della forma allergica, in quanto di importanza non meno grande è la costituzione del paziente. Nella specie umana occorre anche considerare la via d'ingresso dell'allergene e dell'organo dove si determina la

crisi e il fatto che l'allergene agisce solo se penetra per certe vie di entrata.

Nè bisogna dimenticare che fra porta di entrata e organo dove si sferra la crisi non esistono rapporti fissi e costanti e che esistono differenze individuali enormi. Quindi il concetto di allergia o di malattia allergica nell'uomo dobbiamo esaminarlo da un punto di vista più ampio.

Fatta questa premessa se si esamina *il favismo nel suo complesso lo si può includere fra le malattie allergiche.*

Ciò per i seguenti fatti:

1° carattere fortemente eredo-familiare;
2° ipersensibilità individuale specifica;
3° causa specifica (allergene noto);
4° modificazioni cito-umorali;
5° azione dell'allergene se penetra per quella data via di ingresso.

Il riscontrarsi nella catena degli antenati dell'ipersensibile individui allergici con la stessa specificità potrebbe far pensare ad uno stato di ipersensibilità congenita secondo il concetto di Doerr.

Il favismo che è malattia allergica, può essere considerata anafilattica in senso specifico?

Se si parte dalla affermazione che l'anafilassi, la quale è stata e rimane un concetto sperimentale negli animali, è un fenomeno di specie, essa così come la si conosce non potrebbe essere applicata all'uomo. Ma se la stessa legge che si riscontra negli animali vale per l'uomo e nulla autorizza a priori a ritenere che non debba valere, si deve concludere che solo la anafilassi sperimentale umana può istruirci sulla anafilassi naturale umana (Bastai).

Ma si potrebbe domandare: se si riesce, con gli stessi procedimenti di tecnica in uso per la determinazione dello choc anafilattico, servendosi di sostanze che si presume abbiano potere di antigene in quanto provocano lo choc, a riprodurre nell'animale l'identica sindrome che si riscontra nell'uomo come dovremo chiamare questo fenomeno se non anafilassi?

Se è vero che affinchè un fenomeno di ipersensibilità debba essere considerato come anafilattico sia necessario riprodurla sperimentalmente nell'animale forse nessun fatto morboso più del favismo può essere considerato come tale.

Starebbe contro l'anafilassi il quadro clinico nella forma prevalente, l'emoglobinuria, ma nell'esaminare la patogenesi si troveranno elementi sufficienti per poter affermare che il favismo, anche nel suo quadro sintomatologico, dovrà essere incluso fra le forme anafilattiche. È quel che si vedrà in seguito.

Esaminiamo, prima della patogenesi, le prove sperimentali.

Studio sperimentale

Le ricerche da me eseguite sul favismo sperimentale hanno avuto come obbiettivo di riprodurre il quadro morboso nell'animale e di indagare se esso presentava le caratteristiche dello shock anafilattico.

Per raggiungere lo scopo mi son proposto di:

1. Determinare l'emoglobinuria per via parenterale in animali resi allergici per via alimentare.
2. Determinare l'emoglobinuria per via parenterale in animali sensibilizzati per la stessa via.
3. Determinare l'emoglobinuria per via gastrica in animali sensibilizzati parenteralmente.
4. Determinare l'emoglobinuria per via gastrica in animali sensibilizzati per la stessa via.
5. In animali sensibilizzati per via alimentare, determinare l'anafilassi per via parenterale con sangue tolto, all'inizio della digestione, dalla vena porta di un animale nutrito con fave fresche.
6. Determinare il trasporto passivo di stato anafilattico.

Parallelamente a queste ricerche altre ne furono eseguite le une atte a saggiare il potere emolitico degli estratti trattati con alcool, cloroformio, le altre a studiare la emolisi in vitro ed infine lo studio anatomo patologico.

Esse verranno svolte più ampiamente in un lavoro in corso di compilazione: « Il favismo sperimentale ».

Per ora mi limito alla constatazione dei puri dati di fatto corredati da quelle ricerche necessarie a rilevare alcune di quelle modificazioni che interessano il sangue e che vanno sotto il nome di *crisi emoclasica*.

Come animale di esperimento ho scelto il coniglio, in quanto in esso si può provocare uno stato anafilattico spesso di media intensità e con rarità eccessivamente tumultuoso e violento come nella cavia.

Ma un'altra ragione, che ritengo importante, mi ha indotto alla scelta di questo animale: il poter praticare con relativa facilità una alimentazione forzata con sostanze completamente estranee alla dieta dell'animale. Ho potuto notare come i conigli si alimentino per qualche giorno con fave fresche dopo di che rinunziano a cibarsene. La ripresa dell'alimentazione poi occorre praticarla forzatamente.

Ora si sa che se hanno importanza la riduzione dei poteri digestivi e il quantitativo di proteine perchè una parte possa sfuggire al potere disintegrativo degli enzimi, deve averne non poca una alimentazione forzata con proteine incongrue.

Ho potuto constatare durante il corso degli esperimenti che, il coniglio, alla ripresa dell'alimentazione fabacea, sbocconcella alcuni chicchi di fave e poi rimane a digiuno.

Questo a me pare sufficiente perchè l'animale possa dissensibilizzarsi.

Come antigene mi son servito dell'estratto di fave verdi e le dosi usate furono all'incirca quelle usate nel 1925.

Nella preparazione dell'antigene ho seguito le stesse modalità lasciando però la poltiglia di fave fresche sospesa con ugual volume di soluzione fisiologica ed agitata, per 12 ore.

Il filtrato ottenuto attraverso garza prima, e poi attraverso doppio filtro, era limpido. Il peso specifico, l'albumina, l'azoto totale, la tensione superficiale si mantennero all'incirca nelle stesse proporzioni delle determinazioni fatte nelle ricerche precedenti.

Nel filtrato mai fu riscontrata la presenza di amido.

PRIMO GRUPPO

Determinazione dell'emoglobinuria per via parenterale in conigli sensibilizzati per via gastrica

Ho scelto otto conigli nati dopo il raccolto delle fave del passato anno; e isolatili in gabbie separate ho somministrato loro, come alimento, fave fresche.

Di regola il coniglio è restio a tale genere di nutrizione, tanto che abitualmente rinunzia per parecchi giorni a mangiare; anzi due di essi furono abbandonati dopo sei giorni di assoluto digiuno. Una volta intrapresa tale alimentazione si nutrono e consumano circa 300 grammi di fave fresche al giorno. Tale alimentazione fu continuata per una ventina di giorni, dopo di che gli animali furono nutriti con i soliti erbaggi della stagione. Trascorsi 15 giorni, ho iniettato a ciascuno di essi l'estratto acquoso preparato con le modalità sopra esposte.

Riporto i protocolli:

Coniglio n. 1 (peso gr. 2150). - Nelle urine che sono giallo citrine, torbide, non si riscontra nè albumina, nè sangue, nè pigmenti biliari.

L'esame del sangue dà:

Globuli rossi 5.350.000.
Globuli bianchi 10.300.
Emoglobina 98 %.

Formula leucocitaria: 64 neutrofili (pro eosinofili), 2 basofiili, 27 linfociti, 7 monociti.

Negli strisci colorati col metodo di May-Grunwal-Giemsa, nulla di anormale è dato rilevare.

Il coniglio per 20 giorni viene alimentato con fave fresche e successivamente viene nutrito per 13 giorni con gli abituali erbaggi.

In tutto questo periodo gli esami ripetuti sulle orine mai hanno fatto rilevare albumina, sangue, pigmenti biliari.

Il reperto ematologico prima della iniezione è il seguente:

Globuli rossi 5.050.000.
Globuli bianchi 9.800.
Emoglobina 94 %.

Formula leucocitaria: come la precedente.

Nello stesso giorno riceve per via endovenosa (vena marginale dell'orecchio) 25 cc. di estratto acquoso di fave fresche.

Immediatamente l'animale è colto da polipnea, tremore, convulsioni tonico-cloniche, opistotono, perdita di orine e feci; poco dopo compare paralisi del treno posteriore, alla polipnea succede un rallentamento del respiro. Dopo un quarto d'ora l'animale si riprende tanto che può reggersi e camminare, ma muore nella notte.

L'esame del sangue fatto subito dopo lo shock dà:

Globuli rossi 3.000.000.
Globuli bianchi 5.400.

Sostanza granulo filamentosa accentuata.

Negli strisci colorati colpisce una spiccata policromatofilia.

Le orine molto scarse emesse nella sera sono rosso-brune per emoglobina disciolta in grande quantità, contengono anche tracce di albumina e dànno fortemente positive le reazioni del sangue (guaiaco e benzidina); all'esame microscopico si vedono solo stromi di globuli rossi.

Autopsia: si nota congestione intensa ai polmoni, al fegato, alla milza, ai reni: suffusioni emorragiche alle pleure, al peritoneo.

Le pareti intestinali sono fortemente iniettate.

Coniglio n. 2 (peso grm. 2500). - Le orine sono color giallo citrine, non contengono albumina, nè sangue, nè pigmenti biliari.

Globuli rossi 6.150.000.
Globuli bianchi 10.800.
Emoglobina 103 %.

Nulla di speciale a carico della formula leucocitaria, che è come quella del coniglio precedente.

Viene per 20 giorni alimentato con fave fresche e poi per 13 giorni con i soliti erbaggi. Gli esami ripetuti sulle orine non hanno mai fatto rilevare sostanze abnormi.

Globuli rossi 6.100.000.
Globuli bianchi 11.200.
Emoglobina 102 %.

Riceve per via endovenosa (vena auricolare) 25 cc. di estratto acquoso di fave fresche. Subito dopo l'iniezione l'animale ha un'andatura barcollante, polipnea, tremore, convulsioni tonico-cloniche, opistotono, perdita di orine e feci, poi paralisi del treno posteriore. Dopo cinque minuti si riprende.

L'esame del sangue praticato subito dopo lo shock dà:

Globuli rossi 3.300.000.
Globuli bianchi 6.100.

Sostanza granulo filamentosa accentuata.

Negli strisci colorati colpisce la quasi assenza delle piastrine e la notevole policromatofilia con rari normoblasti.

Le orine emesse durante la sera in scarsa quantità (50 cc.) sono rosso-brune per abbondante emoglobina disciolta, contengono tracce di albumina e dànno fortemente positive le reazioni del guaiaco e della benzidina. Nel sedimento si rilevano in numero notevole stromi di globuli rossi. Muore nella notte.

All'autopsia si rileva: congestione ai polmoni, al fegato, ai reni ed alla milza; pareti intestinali fortemente iniettate.

Coniglio n. 3 (peso grm. 2550). - Le orine non contengono albumina, nè sangue, nè pigmenti biliari.

Globuli rossi 5.900.000.
Globuli bianchi 10.300.
Emoglobina 108 %.

Formula leucocitaria: neutrofili o pseudo oesinofili 61 %, linfociti 31 %, monociti 6 %, basofili 2 %.

Inizia l'alimentazione con fave verdi. Per tutto il periodo di tale alimentazione, durato 20 giorni, nelle orine non fu dato di rilevare niente di speciale; mai presenza di albumina, nè di sangue, nè di pigmenti biliari.

Dopo 20 giorni il coniglio riprende l'alimentazione solita, costituita di erbaggi della stagione.

Globuli rossi 5.700.000.
Globuli bianchi 10.500.
Emoglobina 108 %.

Formula leucocitaria: come la precedente:

Il giorno successivo riceve nella vena marginale dell'orecchio 30 cc. di estratto di fave fresche.

Per pochi minuti l'animale appare stordito, è immobile, presenta paralisi del treno posteriore, poi è colto improvvisamente da convulsioni generalizzate e dopo avere emesso un acutissimo grido muore.

Il siero di sangue si presenta fortemente colorato in rosa per emoglobina disciolta.

Negli strisci colorati piastrine quasi assenti e policromatofilia.

All'autopsia si notò congestione dei polmoni, del fegato, milza e reni; intestino fortemente iniettato.

Coniglio n. 4. (peso grm. 1800). - Le orine nulla presentano degno di nota all'esame chimico e microscopico.

Viene nutrito per 20 giorni con fave fresche e poi per 15 giorni con erbaggi della stagione. Orine come di norma.

L'esame del sangue praticato dà:

Globuli rossi 5.800.000.
Globuli bianchi 9.100.

Formula leucocitaria: come quella dei conigli precedenti.

Nello stesso giorno riceve per via endovenosa 17 cc. di estratto acquoso di fave fresche: subito dopo l'iniezione l'animale viene preso da convulsioni generalizzate, poi da tremore marcatissimo e muore rapidamente.

Nel siero ottenuto vi è emoglobina libera in grado notevole.

Non è stato possibile fare il conteggio dei globuli.

Sostanza granulo filamentosa 30 %.

Negli strisci assenza di piastrine, spiccata policromatofilia.

All'autopsia si constata reperto analogo a quello rilevato negli animali precedenti.

Coniglio n. 5 (peso grm. 1700). - L'esame delle orine nulla dimostra di notevole. Comincia il periodo di alimentazione fabacea che dura 20 giorni ed al quale segue quello con i soliti erbaggi per 14 giorni.

Nelle orine mai nulla di speciale.

Globuli rossi 5.050.000.
Globuli bianchi 10.200.
Emoglobina 98 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 66 %, linfociti 28 %, monociti 6 %.

Negli strisci colorati nulla di speciale.

Nello stesso giorno riceve per la vena marginale dell'orecchio 20 cc. di estratto acquoso di fave fresche.

Subito dopo l'iniezione si nota: tachicardia, polipnea, convulsioni tonico-cloniche, opistotono, paralisi del treno posteriore; l'animale si rimette momentaneamente.

L'esame del sangue fatto subito dopo lo shock dà:

Globuli rossi 3.350.000.
Globuli bianchi 5.500.

Sostanza granulo filamentosa accentuata.

Negli strisci colorati piastrinopenia evidentissima, spiccata policromatofilia con rarissimi eritroblasti.

Nel siero di sangue evidentissima l'emoglobina disciolta. Le orine emesse nella sera, molto scarse, contengono albumina ed è tipica l'emoglobinuria.

All'esame del sedimento si notano solo stromi di emazie. L'animale muore nella serata.

All'autopsia si constata reperto analogo a quello rilevato negli animali precedenti.

Questi esperimenti dimostrano che nei conigli alimentati con fave fresche, è possibile a distanza di tempo provocare lo shock anafilattico e l'emoglobinuria per via parenterale.

Che la iniezione endovenosa di estratto di fave non sia in grado di produrre per sè sola, l'emoglobinuria, lo dimostrano le seguenti prove:

Coniglio n. 7 (peso grm. 1320). - Riceve per via endovenosa 20 cc. di estratto di fave fresche; l'animale non dà segni di sofferenza. Le orine, subito dopo l'iniezione e nei giorni successivi non presentarono mai nulla di anormale.

Si ripete lo stesso esperimento aumentando la quantità di estratto acquoso di fave fresche.

Coniglio n. 8 (peso grm. 1650). - Riceve per via endovenosa 30 cc. di estratto acquoso di fave fresche.

Non dà segni di sofferenza. L'esame delle orine nulla dimostra di notevole.

Viene fatto un altro esperimento aumentando la dose dell'estratto.

Coniglio n. 9 (peso grm. 1660). - Riceve nelle vene 35 cc. di estratto di fave fresche.

Non risente alcun disturbo.

Nelle orine nulla di patologico vien dato di rilevare.

L'ultimo esperimento, con una maggiore quantità di estratto, dà identico risultato.

Coniglio n. 10 (peso grm. 1750). - Riceve nelle vene 40 cc. di estratto di fave fresche.

Non presenta alcun disturbo.

L'esame delle orine per la ricerca dell'albumina e dell'emoglobina, riesce negativo.

Un altro fatto occorreva accertare e cioè se in conigli alimentati con fave fresche l'introduzione per via parenterale di sostanze proteiche diverse provocasse shock anafilattico.

Per brevità riporto un solo protocollo degli esperimenti praticati in questo senso avendo le altre prove dato identico risultato.

Coniglio n. 16 (peso grm. 1550). - Per 20 giorni viene alimentato con fave fresche cui segue una alimentazione con i soliti erbaggi per quindici giorni, dopo di che riceve per via endovenosa 4 cc. di siero di altro animale. Il coniglio non presenta disturbi di sorta.

Con i suesposti esperimenti vien dimostrato come l'alimentazione fabacea produce uno stato allergico verso le fave, stato allergico che si rende manifesto con una sindrome anafilattica tipica, determinante emoglobinemia ed emoglobinuria che colpisce gli animali quando ad essi si introduce per via parenterale l'estratto acquoso di fave fresche.

SECONDO GRUPPO

Determinazione della emoglobinuria per via parenterale in animali sensibilizzati parenteralmente

Per questo gruppo di ricerche mi son servito degli stessi animali adoperati come controllo nel primo gruppo.

Coniglio n. 7 (peso grm. 1320):

Globuli rossi 4.300.000.
Globuli bianchi 8.500.
Emoglobina 95 %.

Formula leucocitaria: neutrofili o pseudo eosinofili 75 %, linfociti 17 %, monociti 6 %, basofili 2 %.

Riceve per via endovenosa 20 cc. di estratto acquoso di fave fresche.

L'animale non presenta segni di sofferenza. Le orine emesse dopo l'iniezione e nei giorni successivi non presentarono sostanze abnormi.

Dopo 14 giorni l'esame del sangue risulta pressochè invariato rispetto all'esame precedente.

Riceve per via endovenosa 10 cc. del solito estratto.

L'animale ha dopo pochi minuti uno shock tipico (polipnea, tachicardia, opistotono, poi paralisi del treno posteriore; perdita di orine e feci).

Muore a distanza di 10 minuti dall'iniezione.

Non è stato possibile fare il conteggio dei globuli.

Nel siero di sangue ottenuto modico grado di emoglobinemia.

Negli strisci colorati evidentissima piastrinopenia e discreta policromatofilia.

All'autopsia: congestione del fegato, milza, reni, polmoni, emorragie puntiformi nel peritoneo, fatti congestizi a carico del tubo digerente.

Coniglio n. 8 (peso grm. 1650. - L'esame del sangue prima del trattamento dà:

Globuli rossi 5.300.000.
Globuli bianchi 10.200.
Emoglobina 98 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 60 %, basofili 1 %, monociti 8 %, linfociti 31 %.

Riceve per via endovenosa 30 cc. di estratto acquoso di fave fresche.

L'animale non dà segno alcuno di sofferenza. L'esame delle orine del giorno e dei successivi non dimostra nulla di notevole.

A distanza di 10 giorni l'esame del sangue dà:

Globuli rossi 5.250.000.
Globuli bianchi 10.500.
Emoglobina 98 %.

Nulla di atipico nella formula leucocitaria.

Riceve per via endovenosa 15 cc. di estratto di fave fresche.

Ha subito uno shock tipico. Ma dopo cinque minuti l'animale si riprende.

Globuli rossi 3.100.000.
Globuli bianchi 5.200.

Intensissima l'emoglobinemia nel siero di sangue ottenuto dal coagulo.

Negli strisci colorati quasi assenza di piastrine e spiccatissima la policromatofilia.

Il coniglio che muore nella sera a distanza di sette ore dalla iniezione scatenante, ha emesso orine scarsissime (35 cc.) le quali sono bruno-nerastre per emoglobina disciolta.

All'autopsia il solito reperto.

Coniglio n. 9 (peso grm. 1660). - L'esame del sangue prima del trattamento dà:

Globuli rossi 5.450.000.
Globuli bianchi 12.200.
Emoglobina 102 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 71 %, linfociti 22 %, basofili 1 %, monociti 6 %.

Riceve per via endovenosa 35 cc. di estratto di fave fresche.

Il coniglio non dà segni apparenti di sofferenza. Nelle urine nulla di patologico vien dato di rilevare.

Dopo di 15 giorni l'esame del sangue dà:

Globuli rossi 5.350.000.
Globuli bianchi 10.900.
Emoglobina 100 %.

Formula invariata.

Riceve per via endovenosa 20 cc. del solito estratto acquoso.

Ha quasi immediatamente il solito quadro tipico (polipnea, tachicardia, perdita di orine e feci), ma ben presto l'animale si riprende.

Il sangue esaminato nell'accesso dà:

Globuli rossi 4.900.000.
Globuli bianchi: 4.600 (primo esame); 4.800 (secondo esame).

Negli strisci colorati notevole piastrinopenia e discreta policromatofilia.

Non è evidente macroscopicamente l'emoglobinemia.

L'animale muore poco dopo per emoperiocardio determinato in seguito a puntura del cuore.

Coniglio n. 10 (peso grm. 1750):

Globuli rossi 5.350.000.
Globuli bianchi 9.500.
Emoglobina 103 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 68 %, linfociti 26 %, basofili 2 %, monociti 4 %.

Riceve per via endovenosa 40 cc. di estratto di fave fresche.

Il coniglio non presenta alcun disturbo. Le orine non presentano sangue.

L'esame morfologico praticato dopo 12 giorni dà:

Globuli rossi 5.200.000.
Globuli bianchi 9.300.
Emoglobina 100 %.

Nulla di speciale nella formula.

Riceve per via endovenosa 20 cc. di estratto acquoso di fave fresche.

Subito dopo l'iniezione ha uno shock tipico.

Globuli rossi 3.700.000.
Globuli bianchi 5.600.

Muore poco dopo la puntura del cuore per emopericardio.

Emoglobinemia evidente nel siero di sangue.

Negli strisci colorati scarsissime piastrine e spiccata policromatofilia.

All'autopsia il solito reperto.

Ho ripreso ancora gli esperimenti quest'anno per lo studio anatomopatologico del favismo sperimentale.

In tutti gli animali trattati alla iniezione scatenante fece sempre seguito emoglobinemia e negli animali sopravvissuti allo shock emoglobinuria.

TERZO GRUPPO

Determinazione dello schock per via gastrica in animali sensibilizzati parenteralmente

Ho preparato otto conigli, nati tutti dopo il raccolto delle fave dello scorso anno, per esser certo che mai avessero mangiato questa leguminosa, con una iniezione endovenosa di estratto acquoso di fave fresche, secondo il procedimento indicato precedentemente. Dopo quin-

dici giorni dalla iniezione agli animali vennero fatte ingerire le fave fresche.

Di essi solamente tre hanno presentato risultati positivi, mentre gli altri cinque non risentirono alcuna azione dalla alimentazione fabacea.

Discuterò in altra occasione quali possono essere state le ragioni della negatività del reperto in questi e negli animali del quarto gruppo.

Coniglio n. 77 (peso grm. 2060). - Riceve per via endovenosa (vena auricolare) 40 cc. di estratto acquoso di fave fresche.

L'animale non presenta alcun disturbo. Le orine raccolte nella stessa giornata e nelle successive non contengono sostanze abnormi.

Per 18 giorni dopo l'iniezione viene nutrito con i soliti erbaggi, dopo di che viene alimentato con fave fresche.

L'esame del sangue prima del trattamento con le fave fresche dà:

Globuli rossi 5.400.000.
Globuli bianchi 9.700.
Emoglobina 100 %.

Viene alimentato con fave fresche. Il giorno successivo emette orine scarse, di color rosso-bruno, le quali contengono tracce di albumina e dànno positive le reazioni del guaiaco e della benzidina.

Nel sedimento stromi di globuli rossi in discreto numero e rari cilindri ematici.

L'animale dà segni evidenti di malessere.

L'esame del sangue esaminato poche ore dopo l'inizio dell'alimentazione fabacea dà:

Globuli rossi 3.600.000.
Globuli bianchi 5.600.

Nel siero emoglobinemia.

Il coniglio viene alimentato come di norma e si rimette presto. Nel giorno successivo, scompare dall'orina l'emoglobina, ma è ben dimostrabile l'urobilina che persiste per vari giorni.

La mattina di quello stesso giorno vien fatto l'esame del sangue, che dà:

Globuli rossi 3.950.000.
Globuli bianchi 12.600.

Coniglio n. 87 (peso grm. 1900). - Riceve per via endovenosa (vena marginale dell'orecchio) 30 cc. di estratto acquoso di fave fresche.

L'animale non presenta alcuno disturbo e le sue orine nei giorni successivi non presentano nulla di anormale. Dopo 17 giorni l'esame del sangue dà:

Globuli rossi 5.630.000.
Globuli bianchi 9.900.
Emoglobina 102 %.

Gli vengono somministrate fave fresche, ma l'animale le rifiuta sino al giorno successivo, allorquando ne prende in quantità minima.

Il secondo giorno emette orine con tracce di urobilina. L'animale volontariamente non si alimenta. La sera gli vengono fatti ingerire forzatamente 90 grm. di poltiglia di fave fresche.

Il terzo giorno emette pigmenti ematici con tracce di albumina e nel sedimento scarsi cilindri e stromi di globuli rossi.

L'animale dimostra di essere sofferente; riprende l'alimentazione usuale. Il giorno successivo, cioè il quarto, le orine contengono tracce di albumina e urobilina, ed in quelle del quinto e sesto abbondante urobilina.

L'esame del sangue praticato il secondo giorno, alcune ore dopo l'alimentazione, dà:

Globuli rossi 3.900.000.
Globuli bianchi 7.000.

Negli strisci, policromatofilia. Emoglobina nel siero di sangue.

Coniglio n. 65 (peso grm. 1840). - Riceve per via endovenosa 30 cc. di estratto acquoso di fave fresche; l'animale non dà segno alcuno di sofferenza.

Nelle orine dello stesso giorno e di quelli successivi non vien dato di rilevare sostanze abnormi.

Sino al giorno in cui inizia l'alimentazione fabacea, l'animale viene nutrito con i soliti erbaggi della stagione.

L'esame del sangue praticato dopo 18 giorni dà:

Globuli rossi 5.370.000.
Globuli bianchi 10.200.
Emoglobina 98 %.

Nulla di speciale negli strisci di sangue colorati col May-Grunwald-Giemsa.

Iniziatasi l'alimentazione con le fave l'animale rifiuta il cibo.

Il giorno successivo (secondo) a sera, l'animale viene nutrito forzatamente con fave fresche e così il terzo giorno a mattina.

L'esame del sangue praticato il secondo giorno a sera, dopo qualche ora dall'alimentazione, dà:

Globuli rossi 3.500.000.
Globuli bianchi 6.500.

Le orine emesse nella sera del 13 sono molto scarse, rosso-brune, dànno positive le reazioni del guaiaco e della benzidina, e contengono tracce di albumina; nel sedimento cilindri ematici e stromi di globuli rossi.

L'animale mostra segni evidenti di malessere.

Nel siero di sangue emoglobinemia.

Il quarto giorno riprende l'alimentazione abituale.

Nelle orine dei giorni seguenti scompaiono i pigmenti ematici e si notano tracce di albumina e abbondante urobilina sino al quinto giorno.

Non riportiamo il protocollo degli altri conigli poichè essi hanno dato risultati negativi.

Dai protocolli di questo gruppo risulta che: nei conigli sensibilizzati parenteralmente è possibile provocare a distanza di un periodo di tempo determinato una crisi anafilattica che sbocca sempre nella emoglobinemia con consecutiva emoglobinuria.

QUARTO GRUPPO

Emoglobinuria per via gastrica in animali sensibilizzati per via alimentare

Otto conigli, scelti anche questi fra i nati dopo il raccolto delle fave del passato anno, furono nutriti per 15 giorno con fave fresche dopo i quali, vennero alimentati con i soliti erbaggi per circa 20 giorni.

Trascorso questo tempo si fece loro ingerire fave fresche. Di questi animali due soli hanno presentato reperto tipicamente positivo con la ripresa dell'alimentazione fabacea.

L'anno successivo poi, e cioè nel 1928, ho voluto riprendere gli esperimenti.

Ho sensibilizzato per via alimentare un dato numero di conigli, dei quali alcuni mi sono serviti per la provocazione dello shock per via alimentare; altri per ricerche che verranno riferite in seguito.

Riporto i protocolli:

Coniglio n. 18 (peso grm. 2430). - Viene alimentato con fave fresche circa 300 grm. al giorno in due volte, per 15 giorni, dopo i quali viene nutrito con gli abituali erbaggi per 18 giorni.

Per tutto questo periodo gli esami ripetuti sulle orine mai hanno fatto rilevare presenza di albumina, di sangue e di pigmenti biliari.

Passato questo periodo gli vengono somministrate fave fresche, ma l'animale le rifiuta; allora il giorno seguente gli si introducono forzatamente con una sonda 250 grm. di poltiglia di fave resa più liquida con l'aggiunta di acqua. Questa manovra che poteva sembrare molto semplice ha fatto impiegare circa due ore.

L'esame del sangue fatto prima della ripresa dell'alimentazione fabacea, ha dato:

Globuli rossi 6.010.000.
Globuli bianchi 8.200.
Emoglobina 112 %.

A distanza di un'ora dall'alimentazione vien prelevato il sangue:

Globuli rossi 3.160.000.
Globuli bianchi 2.400.
Emoglobina 50 %.
Piastrine 450.000.

Negli strisci colorati si nota una spiccatissima policromatofilia.
Nel siero di sangue evidentissima l'emoglobinemia.

L'animale alla sera è sofferente e le orine emesse più tardi, molto scarse, contengono tracce di albumina e pigmenti ematici; nel sedimento cilindri ematici e stromi di globuli rossi in quantità.

Il terzo giorno le orine contengono ancora tracce di albumina ed emoglobina.

Vien ripetuto l'esame del sangue:

Globuli rossi 3.550.000.
Globuli bianchi 13.200.
Emoglobina 58 %.
Piastrine 620.000.

Nel siero di sangue non è più presente l'emoglobina libera.
L'animale vien sacrificato.

Coniglio n. 59 (peso grm. 2100). - L'esame del sangue dà:

Globuli rossi 6.200.000.
Globuli bianchi 9.500.
Emoglobina 107 %.

Vien sottoposto all'alimentazione fabacea, circa 300 grammi al giorno in due volte, che vien continuata per 15 giorni.

Durante tale periodo le orine non hanno mai presentato sostanze abnormi per quanto avessero assunto una colorazione oscura (non sangue, non pigmenti biliari, non albumina).

Si fa riprendere l'alimentazione con i soliti erbaggi e si protrae per 18 giorni.

L'esame del sangue praticato alla fine ha dato:

Globuli rossi 5.950.000.
Globuli bianchi 9.200.
Emoglobina 103 %.

L'esame del sangue dopo 19 giorni ha dato:

Globuli rossi 6.350.000.
Globuli bianchi 8.700.
Emoglobina 105 %.
Piastrine 350.000.

Formula leucocitaria: neutrofili 50 %, linfociti 46 %, basofili 2 %, monociti 2 %.

Somministrate le fave l'animale non vuole alimentarsi.

Allora il giorno successivo gli si introducono forzatamente 250 grammi di poltiglia di fave, tale operazione richiese circa due ore.

L'esame del sangue praticato dopo un'ora dà:

Globuli rossi 3.250.000.
Globuli bianchi 3.800.
Emoglobina 50 %.
Piastrine 660.000.

Emoglobina libera nel siero di sangue.

La sera l'animale mostra segni evidenti di malessere; le orine, molto scarse, sono rosso-brune e contengono tracce di albumina e notevole emoglobina.

Nei sedimenti si riscontrano cilindri ematici e stromi di globuli rossi in quantità.

L'indomani mattina è presente ancora l'emoglobinuria.

L'esame del sangue praticato dà:

Globuli rossi 3.600.000.
Globuli bianchi 12.700.
Emoglobina 52 %.
Piastrine 700.000.

Negli strisci colorati notevole policromatofilia; sostanza granulo filamentosa molto spiccata.

Anche questo animale viene sacrificato per lo studio anatomo patologico.

Coniglio n. 19 (peso grm. 1590). - L'alimentazione fabacea con fave fresche viene continuata per 15 giorni, dopo di che viene alimentato per 18 giorni con i soliti erbaggi della stagione. Nelle orine mai è stato possibile rilevare sostanze abnormi.

L'esame del sangue dà:

Globuli rossi 6.250.000.
Globuli bianchi 8.500.
Emoglobina 110 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 55 %, linfociti 38 %, monociti 7 %.

Dopo di che viene alimentato con fave fresche e poichè l'animale rifiuta di cibarsene, gli vengono introdotti forzatamente 150 grammi di un poltiglia di fave.

L'animale verso sera dà segni evidenti di malessere, non ha emesso orine.

La mattina seguente si riscontrano orine scarse di color rosso-bruno che dànno intensamente positive le reazioni del sangue.

Le orine emesse la sera non contengono emoglobina, ma è abbondante l'urobilina.

L'esame del sangue dà:

Globuli rossi 4.000.000.
Globuli bianchi 10.500.
Piastrine 600.000.

Negli strisci colorati discreta policromatofilia.
Il coniglio vien sacrificato.
All'autopsia tutti i visceri appaiono normali, solo il fegato si presenta aumentato.

Coniglio n. 33 (peso grm. 1730). - Inizia l'alimentazione con fave fresche che si protrae sino al quindicesimo giorno, dopo di che riprende l'alimentazione con i soliti erbaggi.
Durante tutto il periodo di alimentazione fabacea nelle orine non fu dato mai di riscontrare albumina, sangue, pigmenti biliari.
L'esame del sangue dà:

Globuli rossi 6.100.000.
Globuli bianchi 9.200.
Emoglobina 107 %.

Formula leucocitaria: neutrofili 43 %, linfociti 52 %, monociti 5 %.
Si fanno ingerire forzatamente 120 grammi di politiglia di fave fresche.
La sera tardi il coniglio, che ha manifestato segni di malessere, emette orine rossastre che dànno positive le reazioni del sangue.

Globuli rossi 4.000.000.
Globuli bianchi 10.800.
Piastrine 500.000.

L'indomani non vi è più emoglobinuria, ma le orine presentano urobilina in discreta quantità.
Si continua a somministrare poltiglia di fave fresche, ma non si presenta più l'emoglobinuria, mentre persiste urobilinuria.

Coniglia n. 57 (peso grm. 2040). - Per 15 giorni vien tenuta ad alimentazione fabacea.
Nelle orine emesse durante tutto questo periodo mai fu dato riscontrare sangue, pigmenti biliari, nè albumina.
L'esame del sangue ha dato:

Globuli rossi 5.900.000.
Globuli bianchi 10.700.
Emoglobina 103 %.

Le vengono somministrate 230 grammi di poltiglia di fave fresche.
La sera la coniglia si dimostra sofferente ed abortisce.
Le orine riscontrate l'indomani mattina sono tipicamente emoglobinuriche.
L'esame del sangue praticato dà:

Globuli rossi 2.800.000.
Globuli bianchi 13.200.
Piastrine 750.000.

Negli strisci colorati la più tipica policromatofilia.

Il giorno successivo è cessata l'emoglobinuria, ma le orine contengono in gran quantità urobilina.

L'animale vien sacrificato per lo studio anatomo patologico.

Dai protocolli di questo gruppo risulta che nei conigli sensibilizzati per via alimentare è possibile provocare a distanza di un periodo di tempo determinato emoglobinemia ed emoglobinuria introducendo l'antigene per via orale.

QUINTO GRUPPO

Ho voluto intraprendere delle altre ricerche a complemento delle precedenti e cioè:

1. Vedere se in conigli resi ipersensibili per via gastrica era possibile determinare lo shock anafilattico introducendo per via endovenosa sangue totale prelevato dalla vena porta di conigli che alcune ore prima erano stati alimentati con fave fresche.
2. Determinare il trasporto passivo di stato anafilattico.

A tal uopo mi son servito dei conigli sensibilizzati del quarto gruppo.

Ho fatto ingerire a due conigli dopo due giorni di digiuno 150 grammi di fave fresche e a due o tre ore di distanza ho prelevato dalla vena porta 10 cc. di sangue da ognuno che ho iniettato in due conigli sensibilizzati per via gastrica ed in due altri conigli che mai erano stati alimentati con fave fresche.

Ecco il risultato. *Prima parte:*

Coniglio n. 1 (peso grm. 2150). - Sensibilizzato per via gastrica con 10 giorni di alimentazione fabacea.

Riceve per via endovenosa (vena marginale dell'orecchio) 7 cc. di sangue totale prelevato dalla vena aorta di un coniglio alimentato due ore prima con fave fresche.

Immediatamente l'animale ha presentato intensa polipnea, tremore, convulsioni tonico-cloniche, opistotono, perdita di orine e feci. Il coniglio per un momento pare debba riprendersi, ma poi, colto da convulsioni generalizzate, muore emettendo grida.

Coniglio n. 2 (peso grm. 1750). - Sensibilizzato per via gastrica.

Riceve per via endovenosa 5 cc. di sanque totale prelevato dalla vena porta di un coniglio alimentato due ore prima con fave fresche.

Immediatamente l'animale viene colto da polinea, tremore, convulsioni tonico-cloniche, opistotono, perdita di orine e feci.

Muore dopo pochi minuti per convulsioni generalizzate.

Coniglio n. 3 (peso grm. 1600). - Questo coniglio non ha mai ingerito fave ed è stato sempre tenuto ad alimentazione ordinaria.

Riceve per via endovenosa 7 cc. di sangue totale prelevato dalla vena porta di un coniglio alimentato con fave fresche.

L'animale non ha presentato il minimo disturbo.

Coniglio n. 4 (peso grm. 1550). - Questo animale ebbe identico trattamento del coniglio precedente. Non ha presentato alcun disturbo.

Seconda parte. Trasporto passivo di stato anafilattico.

Coniglio n. 5 (peso grm. 1650). - A questo coniglio mai alimentato con fave fresche vengono iniettati 5 cc. di siero di sangue di un coniglio nutrito per circa 20 giorni con fave fresche.

A distanza di 48 ore dall'iniezione riceve per via endovenosa 12 cc. di estratto di fave fresche. Subito dopo l'animale è preso da polipnea, tremori, convulsioni tonico-cloniche, opistotono, paralisi del treno posteriore. Perde rapidamente orine e feci. Sembra riprendersi, ma poi in pieno attacco convulsivo muore.

Coniglio n. 6 (peso grm. 1700). - Riceve per via endovenosa 7 cc. di siero di sangue di coniglio sottoposto ad alimentazione fabacea.

Dopo 48 ore gli vengono iniettati 10 cc. di estratto di fave fresche.

Il coniglio subito dopo presenta polipnea, tremori, convulsioni tonico-cloniche, ma allorquando parve che si riprendesse venne colto da convulsioni: muore rapidamente.

Coniglio n. 7 (peso grm. 1530). - Riceve per via endovenosa 10 cc. di sangue totale di coniglio reso sensibile con fave fresche per via gastrica.

A distanza di 48 ore gli vengono iniettati 10 cc. di estratto di fave fresche. Dopo un po' presenta gli stessi disturbi dei conigli precedenti, per cui muore quasi improvvisamente.

A due conigli precedentemente sensibilizzati per via gastrica vennero iniettati a dodici giorni di distanza dall'alimentazione fabacea rispettivamente 10 cc. di sangue prelevato da conigli emoglobinurici.

I due animali non hanno presentato il più piccolo disturbo.

Patogenesi

Era troppo difficile rendersi ragione, spiegandola con una azione tossica, della indipendenza dell'accesso, per lo più gravissimo, dalla quantità di fave ingerite, spesso molto scarsa, e più di tutto di quei casi di favismo legati all'assorbimento delle emanazioni dei campi in fiore.

Negato da Gasbarrini il potere emolitico delle fave, ammesso prima da Frongia; fallito ogni tentativo di dimostrare negli ammalati di favismo la presenza di emolisine circolanti, cui far risalire la patogenesi dell'accesso; non riconosciuta per mezzo della resistenza osmotica una alterazione primitiva dei globuli rossi, per poter interpretare il quadro morboso, si dimostrava sempre più deficiente la teoria tossica.

Ma l'avere lo stesso Gasbarrini constatato come la somministrazione di fave ad un individuo che da poco era guarito da un accesso emoglobinurico, determinato appunto dall'ingestione di una certa quantità di questo legume, non determinava alcun disturbo, portava a battere altre vie per la interpretazione della malattia; la quale sembrava poter essere solamente spiegata, se considerata alla luce di quei concetti e di quelle conoscenze che sono legate allo studio dei fenomeni di ipersensibilità e di anafilassi.

Non si può negare l'esistenza di emoglobinurie le quali siano manifestazioni cliniche di ipersensibilità; ma piuttosto c'è da domandarsi se tali emoglobinurie possano, o no, essere considerate espressioni di anafilassi in quanto dell'anafilassi sperimentale non fa parte l'emoglobinuria.

Già fin dal 1914 Pesci aveva osservato come durante l'ictus anafilattico avvenisse una spiccata diminuzione dei globuli

rossi, conseguenza di una vera distruzione globulare, che si protraeva anche nel giorno successivo. Questa stessa constatazione fu fatta da Arthus.

Civalleri nel 1916 intraprendendo una serie di ricerche sperimentali sul coniglio con l'intento di mettere in evidenza l'azione emolitica dell'ictus anafilattico da siero, constatava la comparsa di una ipoglobulia, che attribuiva ad una vera distruzione globulare, e la presenza di una emoglobinemia lieve e transitoria che deponeva indiscutibilmente per un processo di emolisi nel circolo generale. Più tardi Richet, Brodin e St. Girons (1919) oltre all'ipoglobulia notarono la presenza in circolo di numerose forme giovani dei globuli rossi.

Tutte queste ricerche vennero confermate dagli studi di Bechold (1921) il quale con osservazioni all'ultra-microscopio indagò in vitro i fenomeni fisici che si svolgono nella emolisi da soluzioni ipotoniche, confrontandoli con ciò che si verifica quando ad una sospensione colloidale di lecitina e colesterina venga aggiunta un'altra soluzione anche essa ipotonica.

Tale autore partendo dal concetto che il globulo rosso è costituito da una tenue membrana esterna di natura nucleoprotoide contenente nelle sue maglie una miscela omogenea di lecitina e colesterina e racchiudente nella parte centrale una miscela pure omogenea, osservò in tutti e due i casi gli stessi fenomeni fisici e cioè: risoluzione della sostanza dapprima in grosse gocciole, poi in piccole sferule, il che si osserva sempre che venga alterato qualunque complesso colloideo.

In base a tali constatazioni l'autore affermò che non solo le varie azioni osmotiche ma qualunque azione fisica o chimica del complesso colloideo può determinare emolisi.

Così il concetto di emolisi da anafilassi veniva a poggiare su una base sperimentale vera e propria.

Tale emolisi, avrebbe per momento determinante una brusca rottura dell'equilibrio colloideo degli umori, con conseguente flocculazione, fenomeno identico a quello osservato da Bechhold all'ultra-microscopio.

Partendo da queste ricerche di indiscusso valore la natura anafilattica della emoglobinuria da fave sarebbe, secondo Pesci, di facile enunciazione. Egli pensa infatti che le proteine fabacee abbiano il potere di flocculare direttamente i colloidi dell'eritrocito e che si tratterebbe di una esagerazione di ciò

che avviene normalmente in ogni crisi anafilattica; poichè mentre qui le flocculine sarebbero prevalentemente legate al siero, al plasma ed ai tessuti e scarsamente ai globuli rossi, nelle emolisi da fave esse agirebbero quasi esclusivamente su questi ultimi determinandone il disfacimento attraverso la flocculazione dei colloidi che li compongono. Se tale potere di flocculazione è veramente diretto, la emolisi dovrebbe avvenire anche in vitro, sulle emazie precedentemente sensibilizzate; così potrebbero spiegarsi i risultati ottenuti dal Frongia, il quale con estratto di fave potè emolizzare i globuli rossi lavati di ammalati di favismo e non quelli di individui normali (Gherardini).

La constatazione di Gasbarrini della inattività morbigena delle fave somministrate ad un individuo che direttamente aveva sofferto di emoglobinuria, non potrebbe spiegarsi che pensando ad un fatto di dissensibilizzazione anafilattica.

Prospettata la questione da questo punto di vista, vengono a spiegarsi molti fatti che prima potevano sembrare completamente oscuri.

Che se, prescindendo dall'emolisi, si esaminano alcune delle manifestazioni del favismo, in esse possono trovarsi elementi che deporrebbero per una probabile genesi anafilattica.

Ho detto prima che la forma emolitico-itterica non è tutto il favismo; vi sono le forme minori, nelle quali la malattia si presenta con un quadro di shock dei più tipici, cui si unisce una chiara e sempre dimostrabile crisi emoclasica.

Esaminando infatti i sintomi della manifestazione gastrointestinale, si riscontra un tipo speciale di reazione del tubo digerente, per cui la muscolatura liscia reagisce agli stimoli con contratture ed aumento della peristalsi ed i capillari con dilatazione ed aumento della permeabilità. I sintomi generali che ho descritto (pena gastrica, nausea, rigurgiti, vomito, dolori addominali a tipo colico, diarrea con deiezioni semi-liquide e mucose, ipotensione, sudore freddo, cefalea, tachicardia, polso piccolo e frequente) e che rapidissimamente scompaiono, sono l'espressione di uno shock addominale determinato da una dilatazione dei capillari degli organi addominali, con edema e turgore che aumenterebbero la permeabilità dell'intestino.

Non si hanno elementi sufficienti per poter dire se tale reazione sia determinata da un fatto locale o se la provenienza

di essa sia ematica, nel qual caso potrebbero unirsi disturbi a carico di altri organi, ma ciò nonostante non è possibile non dare il giusto valore a questi fatti morbosi.

In queste forme, nelle abortive e in quelle a tipo cefalalgico, le modificazioni che si osservano a carico del sangue ci offrono inoltre dati molto interessanti.

Infatti durante o subito dopo i disturbi, sempre improvvisi e passeggeri, si riscontra una lieve variazione quantitativa dei globuli rossi (l'accenno all'emolisi in tali casi si rivela con tracce di urobilina nelle orine), e nei riguardi dei globuli bianchi, si rileva una vera e propria leucopenia dopo lo shock con inversione o accenno ad inversione della formula leucocitaria in quei casi nei quali non è iniziato il quadro morboso.

Dati importanti a tale proposito ci offre il caso XXI nel quale non si è riscontrata una modificazione vera e propria della formula leucocitaria, spiegabile, se si pensa che la paziente in precedenza era stata a contatto con le fave. L'esame della formula leucocitaria fa notare come variazioni vere e proprie sieno avvenute in precedenza data la percentuale elevata degli eosinofili. L'ammalata è apparsa infatti in uno stato di shock protratto, cosa non infrequente a verificarsi in tale forma morbosa, il che potrebbe avere rapporti con lo stato di refrattarietà o di dissensibilizzazione che si nota nel favismo dopo l'attacco emoglobinurico.

Ma ad un altro fatto di particolare interesse voglio far cenno e precisamente all'*eosinofilia*.

Essa certamente contribuisce, con altri elementi, a dare una impronta caratteristica al quadro ematologico del favismo.

Per le forme ittero-emoglobinuriche stesse mi sono domandato se l'eosinofilia dipendesse dall'emoglobinuria e come tale fosse espressione della reazione midollare o non fosse legata intimamente alla malattia indipendentemente da ogni altro fattore secondario.

Da ricerche eseguite sulle varie forme di favismo, ho constatato come nella totalità degli ammalati si ha e permane per un periodo più o meno lungo un aumento dei polinucleati eosinofili in una percentuale che oscilla in media dall'8 al 12 %, ma in qualche caso può raggiungere cifre più elevate (il 22 %).

Questa eosinofilia, che è un sintomo importantissimo, persiste nel favismo da inalazione tra un attacco e l'altro nella stessa stagione.

Non si può dire se persista da un anno all'altro, in alcuni casi è stata trovata presente, ma nella maggioranza dei casi essa manca; ho potuto d'altronde constatare che essa esiste ed è costante per tutto il periodo di fioritura e maturazione delle fave (aprile e giugno). In molti casi inizia immediatamente nel giorno in cui esordiscono i veri disturbi, in altri casi gli ammalati arrivano già con eosinofilia in atto.

Non è sempre possibile, per ragioni ormai troppe volte esposte, constatare in tutti i casi di favismo quella diminuzione iniziale degli eosinofili riscontrata da HEINECKE e DEUTSCHMANN, SALECKER per l'asma da pollini.

Tuttavia nella forma emoglobinurica si osserva una diminuzione iniziale degli eosinofili, così come è stato rilevato nell'asma cosidetto anafilattico. Questa diminuzione si potrebbe spiegare secondo il concetto di FRUGONI con uno stimolo sul midollo osseo che reagirebbe in un primo tempo con la produzione delle cellule che più facilmente si formano, cioè i neutrofili, dando luogo così prima a neutrofilia e successivamente, verso la fine, ad eosinofilia, la cui formazione richiederebbe un tempo più lungo. Ed invero nella emoglobinuria da favismo si constata che l'ascesa del numero degli eosinofili coincide con la discesa altrettanto rapida dei neutrofili.

I linfociti seguono la loro evoluzione, però non è raro riscontrare una vera e propria linfocitosi in un secondo tempo.

Da ciò si deduce come in queste sindromi acutissime nelle quali clinicamente lo stato di shock è intimamente legato all'emolisi, non sia possibile trovare caratteri che le differenzino dal tipico quadro di shock anafilattico.

Nel favismo la manifestazione fondamentale è la forma emolitico-itterica che è la malattia tipica, nella sintomatologia della quale sono anche comprese tutte le forme minori. Queste possono individualizzarsi successivamente ed assurgere a dignità di quadro morboso allorquando i sintomi a carico di un apparato o di un organo siano talmente gravi da dominare tutta la sintomatologia della malattia (forma gastro-intestinale, forma cefalalgica).

Queste forme si notano sempre in periodo di dissensibilizzazione.

Come si potrebbe spiegare la comparsa di queste forme minori?

A me pare che il favismo possa considerarsi come un esempio tipico di anafilassi strettamente istiogena legata intimamente al globulo rosso e che i fatti di reattività generale sieno secondari. Nella generalità dei casi sembra che gli eritrociti sieno gli elementi cellulari che esclusivamente o per lo meno nella grandissima prevalenza ipersensibilizzandosi racchiudano gli anticorpi anafilattici, quelli quindi capaci di reagire tipicamente al contatto con l'anafilattogeno. In un secondo tempo potrebbero *deversare* in circolo l'eccesso degli anticorpi da esse cellule fabbricato ed in qualche caso anche tali anticorpi potrebbero essere fissati ed eventualmente elaborati in parte in altri gruppi cellulari.

Solo così potrebbero essere spiegate le forme gastro-enteriche e quelle a tipo cefalalgico; spiegazione che concorderebbe con le vedute di Doerr (sostenute recentemente da Melli), il quale ritiene che esistano due stadi nel costituirsi della ipersensibilità: il primo corrispondente al formarsi ad opera delle cellule degli anticorpi anafilattici, il secondo al deversarsi in circolo di tali anticorpi.

Giunti a questo punto, il concetto di ipersensibilità nel favismo può essere enunciato sinteticamente nel modo seguente:

« In alcune persone il più spesso con predisposizione ereditaria, ma anche acquisita il passaggio nell'ambiente organico tanto per la via gastro-enterica quanto per via nasale di sostanze eterogenee contenute nelle fave e nei fiori verosimilmente di natura proteica per ingestione e di natura non ancora sufficientemente conosciuta per via inalatoria determina, in un periodo di tempo, per lo più breve, uno stato allergico. Questo stato di allergia, che non si rivela con alcun fenomeno esteriore, in individui ad elevatissima ipersensibilità sopratutto ereditaria, può costituirsi durante la vita intra-uterina per una specie di trasporto passivo.

« Speciali condizioni ereditarie od acquisite del sangue nel senso di una particolare struttura fisico-chimica dei globuli rossi fanno sì che ogni nuova introduzione della sostanza sensibilizzatrice determini manifestazioni che potrebbero sembrare *sui generis*, e quindi diverse dalle comuni manifestazioni allergiche. Ma se in un individuo che presenta tali modificazioni

nel sangue avvengono modificazioni analoghe in alcuni apparati determinate dalla stessa causa e della stessa natura, allora le manifestazioni di ipersensibilità assumono tipi di localizzazioni varie che se non sono le più frequenti manifestazioni del favismo più si avvicinano alle più comuni manifestazioni allergiche (crisi gastro-intestinali, forme a tipo cefalalgico, ecc.).

« Perchè il fenomeno insorga non è indispensabile nè l'ambiente, nè il fattore professionale poichè se il favismo si verifica con frequenza nei coltivatori dei campi, si osserva con altrettanta frequenza in qualunque ceto di persone che di fave casualmente si alimentano o aspirano i fiori.

« Certo è che non avviene in chi se ne ciba quotidianamente o in chi sta a continuo contatto con esse. La malattia esplode quindi in individui che hanno condizioni patologiche ereditarie o comunque acquisite, che permettano all'agente sensibilizzante, penetrando per la via digestiva o respiratoria nell'ambiente interno, di determinare uno stato di ipersensibilità. Solo quando l'organismo in istato di ipersensibilità venga in contatto con la sostanza sensibilizzante contenuta nelle fave o nei fiori, tale stato si rivela con una serie di fenomeni che variano a seconda della sede in cui la sostanza attiva viene a contatto con l'organismo, come pure a seconda del grado di ipersensibilità del soggetto ».

È innegabile che il favismo sia una malattia da ipersensibilità per quel complesso di fattori sui quali ho richiamato l'attenzione. Come tale è sottoposta ad influenze endogene ed esogene che nell'organismo ipersensibile possono avere influenza.

Il favismo è una malattia determinata da una causa specifica che agisce su un terreno specificamente ipersensibilzzato.

Solo con questi criteri possiamo orientarci nello studio di questa malattia.

CAPITOLO VI

Decorso - Diagnosi e Prognosi del favismo

Decorso

Quando e quante volte si ammali di favismo non è possibile precisare, poichè tanto il numero quanto la frequenza degli attacchi sono enormemente variabili.

Finita la cosidetta fase di attacco, la malattia appare guarita (anche nelle forme gravi di emoglobinuria, ciò che perdura è l'anemia che si protrae per un periodo variabile, non mai lungo), ma essa rimane in uno stato di latenza per ridiventare acuta o nella stessa stagione o nelle stagioni successive a periodi più o meno lunghi.

Maggior durata presentano le forme itteriche e le forme a tipo cefalalgico, ma in queste forme il periodo di malessere, che non va mai oltre i mesi in cui le fave sono in fiore o maturano, è determinato da frequenti e ripetuti contatti.

Esistono nel favismo periodi così detti stagionali nelle persone che ammalano tutti gli anni, ma, passata la stagione delle fave, il paziente entra in uno stato di pieno benessere che si protrae sino alla stagione successiva.

Molte forme che originano fin dall'infanzia tendono ad attenuarsi con l'età, qualche volta a scomparire.

Si è potuto constatare come, sulla forma morbosa, abbia influenza benefica l'età pubere, nelle ragazze l'inizio del periodo mestruale.

Alcune donne poi non presentano più disturbi dopo la prima gravidanza o dopo la menopausa.

La malattia a volte per un periodo più o meno lungo di anni presenta un andamento uniforme in quanto ogni anno si ripete con la sua fase acuta, altre volte ha delle remissioni lunghe, dopo di che si ripresenta con gli stessi caratteri e con la stessa forma di prima. Si constata anche come qualche individuo dopo uno o due attacchi si dissensibilizzi completamente.

Qualunque sia l'evoluzione della malattia, essa non determina mai uno stato morboso cronico, il che vuol dire che non avvengono, in linea generale, alterazioni organiche imputabili al favismo.

A differenza dell'asma bronchiale nella quale, dopo un certo tempo può costituirsi uno « stato asmatico », nel favismo non si ha, almeno in apparenza, modificazione alcuna. Inoltre non si sa con certezza se abbiano o no influenza sulla malattia stati morbosi intercorrenti.

Si è parlato dell'influenza della malaria sul favismo nel senso che quella predisponga a questo. Personalmente ho potuto constatare che non sempre nelle zone dove maggiormente infierisce la malaria si verificano casi di favismo.

In uno dei centri più malarici, se non il più malarico della provincia di Sassari, dove gli abitanti costituiscono il 100 % di colpiti dalla infezione palustre, ho riscontrato due soli casi di favismo (padre e figlio). Piuttosto si potrebbe pensare che alterazioni epatiche indotte dalla malaria possano preparare l'organismo ad una sensibilizzazione.

Forse la malaria e sopratutto le modificazioni della milza e del fegato potranno influire per determinare quadri più gravi del solito.

Il decorso della malattia vera e propria è dei più variabili, essa è in rapporto sia con i fattori costituzionali, sia con i fattori di modificazione dell'equilibrio organico, sia con stati ambientali. Occorre tutto vagliare con ponderatezza e tener conto di tanti fattori per spiegare fatti che sembrerebbero molto oscuri.

Non è possibile nel favismo il rintracciare un aspetto esteriore in quelli che dimostrano una ereditarietà morbosa o rilevare alterazioni del sistema endocrino o modificazioni del sistema nervoso vegetativo o fatti diatesici che si guidino.

Pur non trovandosi un *habitus* fondamentale caratteristico, i tipi magri, pallidi con frequenti fenomeni vasomotori,

eretistici, con qualche segno di ipertiroidismo sono i più facilmente colpiti dalla malattia.

Diagnosi

Parlando delle forme di favismo e sopratutto della forma emolitico-itterica, ho accennato a quelle altre manifestazioni cliniche con le quali esse possono essere confuse. Allora ho svolto anche la parte diagnostica della fase accessionale della malattia.

Devo ora accennare alla diagnosi di favismo come malattia da ipersensibilità. Essa che a prima vista potrebbe sembrare facile è forse delle più difficili in quanto qualunque ricerca ha nessuno o scarso valore e per essa non possiamo servirci con vera sicurezza di quelle prove di laboratorio così comuni e di così grande utilità nelle malattie da ipersensibilità con altri agenti noti. Ciò nonostante per raggiungere lo scopo anche nel favismo dobbiamo servirci di tre mezzi di indagine:

a) anamnesi; *b*) esame obbiettivo; *c*) ricerche di laboratorio.

Nell'anamnesi bisogna andare alla ricerca dell'ereditarietà per rintracciare la quale occorre essere muniti di particolare pazienza ed insistenza. Avviene per il favismo un po' quel che avviene da noi per la malaria: o l'ammalato dice molto, o dice proprio nulla.

È necessario quindi essere metodici e sopratutto instancabili.

Tante volte si riesce ad accertare il favismo negli antenati dopo numerose domande, dopo aver richiamato alla mente numerosi particolari ed avere interrogato tutti i componenti della famiglia. La difficoltà risiede spesso dall'avere la malattia inizio nei primi anni di età; i fatti morbosi dei primi anni son quelli che sfuggono a tutti e spesso vengono dimenticati anche dai genitori.

Ma se potrà riuscire non difficile assodare il favismo da ingestione, difficoltà enormi si presentano per il favismo da inalazione, nel qual caso bisogna tener conto dei disturbi stagionali che coincidono con la fioritura delle fave. Occorre inoltre bene investigare i fattori ambientali, di clima, profes-

sionali e sopratutto le abitudini e il genere di alimentazione specialmente nell'età infantile.

Per la diagnosi di stato di ipersensibilità molto valore dobbiamo dare alla periodicità delle manifestazioni accessionali.

L'*esame obbiettivo* anche metodico e completo rimane completamente negativo, se i disturbi sono trascorsi da qualche giorni, il che dimostra come non sia possibile fare diagnosi di favismo dal solo esame clinico poichè anche la forma morbosa più grave non imprime all'organismo alcuna modificazione permanente, avendo tutte le manifestazioni carattere di transitorietà.

Nei periodi stagionali molto importante è la presenza di eosinofilia.

Prove di laboratorio. — Che cosa potremo dire del favismo come stato di ipersensibilità? L'ammalato è in fase allergica o è dissensibilizzato?

Per risolvere questo quesito le prove cutanee avrebbero in realtà un indiscusso valore.

Le mie ricerche riprese nello scorso anno non furono coronate da un successo tale da offrire una prova diagnostica assoluta.

Per le cutireazioni alla Walker ho preparato degli estratti secondo la tecnica consigliata dai vari autori, ma qualunque sia il modo di preparazione non è possibile ottenere degli estratti che si riducano in polvere, per cui, rimanendo collosi, sono scarsamente utilizzabili per le prove cutanee.

Ma avendo riscontrato nell'unico caso di ipersensibilità totale (cioè anche per le fave secche) cutireazioni nettamente positive sorvendomi della farina di fave, ho lasciato seccare le fave fresche e poi le ho ridotte in polvere. Con questo procedimento le prove cutanee offrono un buon dato in quanto la stessa prova eseguita in individui non ipersensibili alle fave ha dato risultati costantemente negativi. Ugualmente negative furono nei giorni successivi all'attacco emoglobinurico.

Con tutto ciò queste ricerche verranno ugualmente continuate.

Prognosi

Nel capitolo dello studio clinico ho accennato anche alla prognosi delle varie forme di favismo e sopratutto della emo-

litico-itterica, nella quale è necessario essere prudenti allorquando l'emolisi è imponente e determina fatti di collasso e coma.

Parlando del decorso, ho accennato implicitamente alla prognosi del favismo come malattia allergica. Dato che questo stato di ipersensibilità non apporta modificazioni dell'organismo o di qualche apparato, eccettuati i casi mortali di emoglobinuria, la prognosi non può essere che benigna.

CAPITOLO VII

Terapia

In questione di terapia del favismo non si son fatti molti progressi, neanche in questi ultimi anni.

La teoria prettamente empirica non ancora abbandonata dal popolo, è stata sostituita da quella sintomatica e solo da poco tempo si è dato valore a qualche sussidio terapeutico.

Sarebbe interessante conoscere le vere ragioni che inducono i nostri popolani a servirsi del brodo di fave secche (per ingestione o per frizioni) per la guarigione del favismo.

È evidente come forse fin da tempi remoti si desse grande importanza alla cute e venisse abbozzandosi un criterio di dissensibilizzazione.

In fondo, nella cura del favismo ci si limita tuttora all'attacco emoglobinurico, cessato il quale, siccome l'organismo ritorna allo stato normale, qualunque azione curativa potrebbe sembrare inutile e fastidiosa.

I criteri da seguire nella terapia di questa malattia dovrebbero essere i seguenti:

a) cura dell'attacco; *b*) terapia dello stato di ipersensibilità.

Terapia dell'attacco emoglobinurico

Non si può negare che nella gran maggioranza dei casi la guarigione avviene spontaneamente e solo nelle forme veramente gravi occorre intervenire energicamente con una cura sintomatica e con cardiocinetici.

Per la terapia di questo sintomo, l'unico medicamento che dimostri una vera efficacia è il siero normale di cavallo in dosi generose. Ma c'è da domandarsi se l'emoglobinuria si arresti per il potere antiemolitico del siero o perchè sarebbe cessata anche da sè. Francamente, e mi si perdoni questo scetticismo, non saprei pronunciarmi nonostante la lunga esperienza in proposito.

Ad ogni modo il siero emolitico all'inizio dell'attacco emoglobinurico va iniettato per via sottocutanea in dosi oscillanti dai 10 ai 40 cc. a seconda dell'età del paziente.

Procurare sempre di non fare una sola iniezione.

Effettivamente, in tutti i casi da me trattati si sono avuti effetti ottimi e l'emoglobinuria si è arrestata.

L'azione curativa del siero normale di cavallo, preconizzata da Filia, risulterebbe efficace ed è da consigliare in ogni caso di forma ittero-emoglobinurica che presenti una certa gravità ed entità.

Non si può dire se eguale efficacia esplichino i preparati a base di colesterina.

Durante l'attacco emoglobinurico il paziente va tenuto in riposo assoluto e si sosterranno le forze con latte, brodo, succo di carne, caffè. Nelle forme gravi, oltre ad una medicazione cardiotonica e cardiocinetica (canfora, caffeina, ecc.), ed all'uso dell'adrenalina, occorre servirsi dell'ipodermoclisi con soluzione fisiologica glucosata.

Cessato l'attacco occorre alimentare con criterio l'ammalato per evitare che insorgano disturbi a carico dell'apparato digerente o si protraggano piccole oscillazioni febbrili.

Terapia dello stato di ipersensibilità

Per raggiungere questo scopo e quindi indirettamente per evitare altri attacchi della malattia abbiamo un rimedio veramente efficace: dato che conosciamo l'agente, occorre impedire qualunque contatto fra l'agente morboso e l'ipersensibile.

Ciò è solo attuabile in un dato numero di persone, poichè a chi lavora in campagna e vive dal lavoro dei campi non è possibile evitare i contatti con le fave e con i fiori.

Negli individui nei quali l'allontanamento è inevitabile, dovremo tentare di neutralizzare l'azione patogena, ponendo

il paziente in uno stato di resistenza col conferirgli una difesa *specifica* o *aspecifica*.

Per raggiungere la prima, io ho fatto qualche tentativo; debbo dire che si deve procedere con molta lentezza in quanto il periodo delle fave si limita a tre soli mesi all'anno.

Il risultato ottenuto se finora è buono non è tale da potersi su di esso, anche per la scarsità del numero dei casi, fare un vero affidamento.

Nella dissensibilizzazione specifica bisogna procedere con assoluta prudenza; è bene iniziarla subito dopo un attacco emoglobinurico.

La dissensibilizzazione aspecifica che si usa solo quando l'antigene è sconosciuto, si fa con l'uso di numerose sostanze varie (vaccini batterici, tubercolina, peptone, sangue del paziente, siero del paziente, latte, ecc.).

Non ho nessuna esperienza in proposito.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia sull'argomento sino al 1915 vedi:

GASBARRINI, *Il Favismo* - « Policlinico », Sez. Pratica, fasc. 45-46, 1915.

Dal 1915 in poi:

ATZENI-TEDESCO - « Policlinico », Sez. Pratica, fasc. 38, 1928.

BECHHOLD - « Munch. Med. Woch », pag. 127, 1921.

BIFULCO - « Studium », n. 8, 1927.

CIVALLERI, *Le Emoglobinurie* - Tip. S. Bernardino, Siena, 1916.

FERRANNINI - « Studium », n. 7, 1928.

FRUGONI - Dal volume *Anafilassi*, edito dall'Ist. Sierot. Mil., 1923.

ID. - « Lezioni di Clinica Medica », prima lezione, 1927-1928.

GHERARDINI - « Giornale del Medico Pratico », n. 7, 8, 9, 10, 1924.

GIANI - « Rassegna Clinica Scientifica », n. 5, 1927.

LOTTI *e* MANAI - « Lo Sperimentale », n. 5, 1925.

LOTTI *e* PUXEDDU - « Lo Sperimentale », 1927.

LOTTI - « Minerva Medica », n. 9, 1929.

LUSENA - « Lo Sperimentale », fasc. IV, 1922.

LUNGHETTI - Comunicazione alla Soc. fra i cultori di Sc. Med. e Naturali, Cagliari, fasc. I, 1926.

MACCIOTTA G. - « Rivista di Clinica Pediatrica », n. 11, 1926.

MAMELI CALVINO - « Gazzetta Sanitaria », n. 2, 1929.

MANAI - « Folia Clinica Chim. et Micr. », fasc. I, 1927.

ID. - « Folia Clinica Chim. et Micr. », fasc. VI, 1927.

ID. - « Bollettino Soc. It. di Biol. Sperim. », fasc. I, 1928.

ID. - « Haematologica », fasc. IV, 1928.

ID. - « Minerva Medica », n. 10, 1929.

MELLI - « Minerva Medica », n. 36-37, 1928.

PESCI, *Forme anafilattiche* - Ist. Sier. Mil., 1922.

PINELLI L. - « Studi Sassaresi », fasc. II, 1928.

ID. - « Studi Sassaresi », fasc. II, 1929.

PRETI L. - « Klin. Woch. », 1927.

ID. - « Gazzetta degli Ospedali », n. 1-2, 1928.

RONDONI, *Anafilassi* - Ist. Sier. Mil., 1923.

Per argomenti affini vedi:

SABATINI G. - « Policlinico », Sez. Pratica, 1919.

ID. - « Policlinico », Sez. Pratica, 1921.

WELLS, *Les aspects chimiques de l'immunité* - G. Doin éd., Paris, 1928.

FRUGONI *e* ANCONA - *L'asma bronchiale*, U. T. E. T., 1927.

STORM VAN LEEUWEN - « Allergische Krankheiten », Springer, 1928.

ERRATA-CORRIGE

Pag. 15,	specchietto	- emoglobimurica	—	Leggi :	emoglobinurica.
» 15,	»	- cefalalogico .	—	» :	cefalalgico.
» 17,	riga 30	- emolitico itterico .	—	» :	emoglobinurico.
» 20,	» 18	- servendoci . .	—	» :	servendomi.
» 20,	» 19	- abbiamo . .	—	» :	ho.
» 20,	» 39	- abbiamo . .	—	» :	ho.
» 24,	» 7	- Studi . . .	—	» :	esami.
» 40,	» 19	- raggiunge . .	—	» :	raggiunte.
» 88,	» 33	- linfoidi . .	—	» :	linfociti.
» 112,	» 18	- vengono . .	—	» :	vennero.